C. Schmeltzer

Berlijn 1976

Autoradiographische Untersuchungen zur kompensatorischen Nierenhypertrophie

Der Einfluß von Chloramphenicol und Oxytetracyclin auf die hypertrophierende Mäuseniere nach einseitiger Nephrektomie

D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der
Medizinischen Fakultät des Wissenschaftlichen Rates
der Humboldt-Universität zu Berlin
von

Dipl. med. Claus Schmeltzer
geb. am 24.12.1948 in Babelsberg

Dekan: Prof. Dr. sc. med. G. Ließ

Gutachter: 1. Prof. Dr. B. Schweigk

2. Prof. Dr. P. Großmann

3. Doz. Dr. J. Kunz

Berlin, den 5.5.1975

Verteidigt am: 12. 1. 1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Inhalt

1.	Einleitung	S. 1
1.1.	Die kompensatorische Nierenhypertrophie nach einseitiger Nephrektomie	S. 1
1.1.1.	Verlust einer Niere	S. 1
1.1.2.	Historischer Überblick über die Hypertrophieforschung	S. 2
1.1.3.	Morphologische und zeitliche Veränderungen bei der kompensatorischen Nierenhypertrophie	S. 5
1.1.4.	Biochemische Veränderungen bei der kompensatorischen Nierenhypertrophie	S. 9
1.1.4.1.	Untersuchungen zur Nukleinsäuresynthese	S. 9
1.1.4.2.	Untersuchungen zur Eiweißsynthese	S. 1o
1.1.5.	Über die Hypertrophiestimulation	S. 11
1.1.5.1.	Overload-Theorie	S. 12
1.1.5.2.	Renotroper Faktor	S. 13
1.1.5.3.	Autoregulationstheorie	S. 14
1.1.5.4.	Immunologische Wachstumsstimulation	S. 15
1.1.6.	Modifizierende Faktoren	S. 16
1.2.	Einwirkung von Pharmaka auf die kompensatorische Nierenhypertrophie	S. 18
1.2.1.	Chloramphenicol	S. 18
1.2.1.1.	Wirkung auf die Eiweißsynthese	S. 18
1.2.1.2.	Sonstige Chloramphenicolwirkungen	S. 24
1.2.2.	Oxytetracyclin	S. 25
1.2.2.1.	Wirkung auf die Eiweißsynthese	S. 26
1.2.2.2.	Sonstige Wirkungen des Oxytetracyclins	S. 27
1.3.	Ziel der Arbeit	S. 29
2.	Methodik	S. 3o
2.1.	Auswahl des Versuchstieres	S. 3o
2.2.	Pharmakokinetische Vorbemerkungen	S. 3o
2.3.	Versuchsaufbau	S. 34
2.3.1.	Versuchsgruppen	S. 34
2.3.2.	Untersuchungstermine	S. 35

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547617_0036

2.4.	Versuchsdurchführung	S. 37
2.4.1.	Haltung der Tiere und Auswahl der Niere	S. 37
2.4.2.	Operationsarten	S. 38
2.4.3.	Das Prinzip der Autoradiographie	S. 43
2.4.4.	Applikation der Aktivität - Tötung der Tiere - Auswertung der Autoradiogramme	S. 5o
3.	Ergebnisse	S. 53
3.1.	Nicht nephrektomierte Versuchstiere	S. 53
3.2.	Die Gruppe der nephrektomierten Versuchstiere	S. 54
3.2.1.	Nierenrinde	S. 54
3.2.2.	Nierenmark	S. 54
3.2.3.	Antibioticumbehandelte Versuchstiere	S. 55
4.	Diskussion	S. 56
5.	Zusammenfassung	S. 61
	Tabellen	S. 63
	Abbildungen	S. 69
	Literaturverzeichnis	S. 8o

Für die freundliche Überlassung des Themas möchte ich Herrn Prof. Dr. sc. med. P. Großmann an dieser Stelle herzlich danken,
ebenso Herrn Oberarzt Dr. sc. med. H. Seipelt für die ausführliche Anleitung und Hilfe bei der Fertigstellung dieser Arbeit.
Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. sc. med. L.-H. Kettler für die ausgezeichneten Arbeitsmöglichkeiten im Pathologischen Institut der Charitè
sowie Herrn Dr. sc. med. D. Kranz für die Unterstützung bei der Bearbeitung des autoradiographischen Teils der Arbeit.

1. Einleitung

Liegt in einer Niere ein schwerer Krankheitsprozeß vor, beispielsweise eine Pyelonephritis, so kann eine Nephrektomie dieser Niere unvermeidbar werden. Durch eine gesunde Restniere wird die Nierenfunktion im wesentlichen erfüllt werden.
Erkrankt aber dann auch diese Einzelniere, so ist oft eine sofortige Langzeittherapie mit Breitbandantibiotica notwendig.

Befindet sich nun nach einer Nephrektomie die Restniere im kompensatorischen Wachstum, so ist es wichtig, über eine mögliche Beeinträchtigung dieses kompensatorischen Wachstums durch die Langzeittherapie mit Antibiotica Bescheid zu wissen. Die Kenntnis solcher Antibioticawirkungen kann dem behandelnden Arzt wertvolle Hinweise für eine gezielte Therapie bringen.

1.1. Die kompensatorische Nierenhypertrophie nach einseitiger Nephrektomie

1.1.1. Verlust einer Niere

Es gibt bei paarig angelegten Organen zwei Möglichk iten ihres Wirkens:

1. Sie bilden eine funktionelle Einheit für Leistungen, die ihrem Charakter nach an beide Partner gebunden sind.

2. Sie arbeiten parallel zueinander, voneinander unabhängig und nicht ineinandergreifend.

Um eine funktionelle Einheit zu bilden, muß eine spiegelbildliche Kongruenz in den organspezifischen Funktionen vorhanden sein. Man findet sie nur bei den Extremitäten und

bei einigen Sinnesorganen wie Auge und Ohr. So könnten hier Spezialleistungen wie stereoskopisches Sehen oder räumliches Hören nie von einem Organ allein ausgeübt werden.

Zur zweiten Gruppe gehören die Nieren. Mann kann sie als zwei mit identischen Funktionen betraute, auf die beiden Körperseiten verteilte, Parenchymanteile auffassen, die sich deshalb, ausreichende Kapazität vorausgesetzt, voll vertreten können.
Fällt ein Organteil funktionell aus (z. B. durch Parenchymverlust), so bedeutet dieses eine Funktionseinbuße. In der Folgezeit setzen im Organismus Vorgänge ein, die zum Ziele haben, diesen Funktionsverlust auszugleichen.

Bei fehlender Seitenspezifität kann dieses durch einen Funktionszuwachs der anderen Seite geschehen. Eine weitgehende Kompensation dieses Verlustes an Parenchym (bzw. an dessen Aktionsfähigkeit) ist bei der Niere durch H y p e r t r o p h i e möglich. Wir wissen heute, daß hierunter sowohl Zellhypertrophie, als auch -hyperplasievorgänge zu verstehen sind.

Das kompensatorische Wachstum ist als Anpassungsleistung des Organismus aufzufassen und hat das Ziel, bei den genannten Ausfällen ein möglichst ungestörtes Weiterleben zu gewährleisten.
Um die Hypertrophie zu beeinflussen oder um eine Störung derselben zu verhindern, sind Kenntnisse über ihre Stimulation und Regulation notwendig.
In unserer Arbeit wurde die hypertrophierende Niere nach unilateraler Nephrektomie, d. h. nach Verlust von etwa der Hälfte der Parenchymmasse, untersucht.

1.1.2. Historischer Überblick über die Hypertrophieforschung

Über die kompensatorische Hypertrophie der Niere bzw. ihre funktionelle Einheit, das Nephron, deren vielfältige heterogene Elemente in unterschiedlicher Weise daran An-

teil haben, wird in sehr umfangreicher Literatur berichtet. Daß Tiere mit connataler Einnierigkeit normal leben können, war bereits im Altertum bekannt.
VESALIUS, 1555 (412), RHODIUS, 1661 (325), BLASIUS, 1674 (4o), DURETUS, 1693 (1oo) und EUSTACHIUS, 17o7 (1o7) machten die selbe Beobachtung schon sehr früh beim Menschen.
Die solitäre Niere wurde dabei als stark vergrößert beschrieben. RAYER, 1841 (314) berichtete von 16 Fällen von einseitigem Nierenmangel und gab ausführliche Beschreibungen der Größe der solitären Niere.

Erste Experimente mit der operativen Entfernung einer Niere bei Versuchstieren wurden bereits im Jahre 167o von ZAMBECCARIUS (44o) und im Jahre 1672 von ROONHUYSEN (33o) durchgeführt. Beide Autoren konnten zeigen, daß eine Niere ausreicht, die Versuchstiere am Leben zu erhalten.
ROONHUYSEN war der Meinung, daß auch beim Menschen eine Niere zur Lebenserhaltung ausreichen könnte.
Die Nephrektomie beim Menschen wurde allerdings erst rund 2oo Jahre später, ermöglicht durch die Fortschritte der Anaesthesie und Asepsis, versucht.
Diese erste unilaterale Nephrektomie führte G. SIMON (363) am 2. 8. 1869 durch.

Zahlreiche experimentelle Untersuchungen über das morphologische Verhalten der Restniere und der Änderung ihrer Funktion führte SIMON (363) durch.
Das Interesse der Wissenschaftler konzentrierte sich im zweiten Teil des 19. Jahrhunderts hauptsächlich auf die Bestimmung der Zunahme der Nierenmasse (3o, 31, 41, 76, 1o2, 148, 181, 236, 253, 285, 3o4, 326, 333, 341).
Es wurde schon sehr früh die Frage aufgeworfen, ob die Gewichtszunahme der Restniere bei ihrem Hypertrophieprozeß auf eine Vermehrung der Zellen oder auf eine Größenzunahme der Zellenelemente zurückzuführen sei.
Das damalige (im wesentlichen bis heute noch gültige!) Wissen über die Vorgänge der kompensatorischen Hypertrophie wurde 1886 von NOTHNAGEL (285) in fünf Punkte zusammenge-

faßt:

1. Die verbleibende Niere hypertrophiert sowohl bei jungen als auch bei erwachsenen Tieren.

2. An der kompensatorischen Nierenhypertrophie ist vor allem die Nierenrinde beteiligt.

3. Die Hypertrophie bei einem erwachsenen Tier ist eine echte Hypertrophie des Tubulus contortus und in geringem Maße der Markelemente.

4. Das Lumen des aufsteigenden und absteigenden Schenkels der HENLE'schen Schleife wird weiter.

5. Bei jungen Tieren besteht die Nierenvergrößerung aus Hypertrophie und Hyperplasie.

Tiefere Einblicke in den Problemkreis der kompensatorischen Nierenhypertrophie mit ihren Ursachen und beeinflussenden Faktoren hat man jedoch erst in den letzten Jahrzehnten gewonnen - dank der bedeutenden Fortschritte auf dem Gebiet der Biochemie, Histologie, Elektronenmikroskopie und nicht zuletzt der Autoradiographie (ARG).

Die entscheidende Bedeutung der autoradiographischen Methode ist neben der Möglichkeit der Lokalisation bestimmter markierter Substanzen innerhalb der verschiedensten Gewebe und Zellen darin begründet, daß mit dieser Untersuchungstechnik dynamische Stoffwechselgrößen ermittelt werden können. Im Gegensatz zu allen anderen histologischen und cytologischen Methoden, mit denen Aussagen über Form, Struktur, das Verteilungsmuster und die Menge bestimmter, chemisch definierter Substanzen in Zellen und Geweben möglich sind, liefert die Autoradiographie Angaben über Stoffwechselgrößen, wie Umsatzgeschwindigkeit bestimmter Stoffe oder aber die mittlere Lebensdauer von Zellen und ihren Baustoffen. Die Autoradiographie vermag Auskunft zu geben über die Syntheseaktivität für Eiweiß, Ribonukle-

insäure, Desoxyribonukleinsäure oder bestimmte andere Substanzen im Cytoplasma, im Zellkern oder im Nucleolus einer Zelle. Hieraus ergibt sich die Tatsache, daß eine Kombination der herkömmlichen histologischen Untersuchungsmethoden mit der ARG die direkte Beurteilung von Form, Struktur und Funktion und deren Verknüpfung miteinander ermöglicht. Damit wurde eine Verbindung zwischen der Klassischen Morphologie und der modernen Biochemie geschaffen.

1.1.3. Morphologische und zeitliche Veränderungen bei der kompensatorischen Nierenhypertrophie

Wenn wir die morphologischen Veränderungen bei der kompensatorischen Nierenhypertrophie betrachten, so interessieren uns vor allem das Ausmaß und der zeitliche Verlauf der Hypertrophie sowie die strukturellen Veränderungen der einzelnen Nierenanteile.
Das Ausmaß der kompensatorischen Nierenhypertrophie ist abhängig z. B. von der Tierspezies, von dem Alter, von der Diät und von der Masse des entfernten Nierenparenchyms. Über das Nierengewicht nach erfolgter Hypertrophie schwanken die Literaturangaben. Man muß wohl mit einer Zunahme des Restnierengewichtes bis maximal 7o - 8o % des alters- und entwicklungsgerechten Gesamtnierengewichtes rechnen (2, 4, 7, 45, 53, 1o5, 142, 177, 189, 19o, 2o3, 229, 273, 37o).

Das gilt sowohl für die einzelnen Versuchstiere wie auch für den Menschen.

Nach MERTZ und WEISS (265) ist beim Menschen offenbar sogar eine volle kompensatorische Mehrleistung der verbliebenen Niere auf das Maß zweier gesunder Nieren möglich. Die Autoren sind der Meinung, daß diese Leistung der Restniere auch bei Nephrektomie nach dem 65. Lebensjahr möglich ist. Sie betonen gleichzeitig, daß die Entwicklung einer vollen kompensatorischen Mehrleistung eine primär gesunde Restniere voraussetzt.

WENDT (428) ermittelte durch Versuche an Mäusen, daß die kompensatorische Nierenhypertrophie nach unilateraler Nephrektomie in etwa 4o Tagen einen Anstieg auf 75 % des Normalgewichtes beider Nieren erreicht und danach nicht weiter zunimmt.

SCHMIEDT (351) dagegen ist nicht sicher, ob das kompensatorische Nierenwachstum bis zur 2o. Woche sein Endstadium erreicht hat.

Einig ist man sich in der Feststellung, daß die kompensatorische Hypertrophie um so rascher verläuft, je jünger das Versuchstier ist.

JERUSALEM (19o) unterteilt die kompensatorische Nierenhypertrophie in drei Phasen (Versuche an Ratten):

1. Kompensation, das Leistungswachstum dominiert
   ... 2 - 3 Wochen
2. Kompensation, dazu biologisches Wachstum
   ... bis 16. Woche
3. physiologisches Wachstum, aber die sonst auf zwei Nieren verteilten Impulse für dieses Wachstum wirken folglich verstärkt auf die Restniere
   ... ab 16. Woche.

Das Ziel ist in jedem Fall, einen Zuwachs an funktionstüchtigem Parenchym zu gewinnen.

Dazu gibt es zwei Möglichkeiten:

- Vergrößerung der einzelnen Strukturelemente und
- Vermehrung ihrer Bausteine.

Das Nephron - die Funktionseinheit der Niere - besteht aus dem Glomerulum und dem Tubulusapparat einschließlich Sammelrohr.

Nach großem Streit in der Literatur wird heute noch eine Neubildung von Glomerula abgelehnt (2o, 36, 147, 413). Auf den Menschen übertragen ist man noch auf den Analogieschluß angewiesen. Man nimmt an, daß im postfetalen

Leben keine Glomerulumneubildung abläuft.
Ebenso gab es Uneinigkeit zwischen den Autoren, die eine Vergrößerung des Organs nur durch Volumenzunahme der Zellen erklären (15, 139, 272, 343) und denen, die auch eine Beteiligung der mitotischen Zellteilung am Anpassungswachstum annehmen (248, 269, 29o).
Sie ist vor allem durch den Einsatz von radioaktiv markiertem Thymidin durch SIMPSON (365), WILLIAMS (433), LOWENSTEIN und STERN (24o), Reiter und Mitarb. (318, 319, 32o), JOHNSON und ROMAN (192) und andere dahingehend entschieden worden, daß der Hypertrophieprozeß sowohl durch Zellvergrößerung als auch durch Zellteilung erfolgt. Allerdings soll letztere lediglich ein Viertel der Nierenvergrößerung ausmachen (192). Der Löwenanteil der Organvergrößerung beruht auf der Zellhypertrophie.
Die Zellhypertrophie und die Zellhyperplasie muß man als dialektische Einheit betrachten, denn bei Überschreitung einer kritischen Masse durch die Zellhypertrophie (Kern-Plasma-Relation) teilt sich die Zelle (192, 244, 367, 381). Offenbar kann in diesen Prozeß durch geeigneten Noxen (z. B. Sexualhormone) modifizierend eingegriffen werden (442).

Die Hypertrophie ist nicht als eine gleichmäßige Vergrößerung aller Formelemente der Niere aufzufassen.
Die von ARATAKI (15) und MOBERG (271) vertretene Auffassung, daß die Hypertrophie ein die ganze Niere betreffendes Ereignis ohne Bevorzugung einzelner Anteile ist, muß erweitert werden. Es gibt zwar keine hypertrophiespezifischen Veränderungen, aber die Hypertrophie hält die Relationen dem normalen Wachstum entsprechend ein (184, 272).
Nach OLIVER (293) ist mit folgenden Größenzunahmen unter Hypertrophiebedingungen zu rechnen:

Glomerula mit juxtaglomerulärem Apparat : Tubulusapparat : Sammelrohren = 1o : 4o : 3.

Die größte Substanzzunahme erfolgt also, entsprechend den normalen Proportionen, durch Vergrößerung des Tubulusapparates (OLIVER, 293, 294; OLBRICH und Mitarb., 292).

Im einzelnen finden wir folgende Veränderungen:
Die Veränderungen der G l o m e r u l a äußern sich in einer Zunahme der Volumina auf das Doppelte bis Dreifache, in einer Vermehrung der freien Ribosomen (elektronenmikroskopische Untersuchungen), des granulären endoplasmatischen Retikulums und des GOLGI-Apparates. Die Lamina densa der Basalmembran ist dichter als bei Vergleichstieren.

Am stärksten sind die Veränderungen des p r o x i m a l e n T u b u l u s , sowohl im quantitativen Anteil an der Gesamthypertrophie als auch in qualitativer Hinsicht.

Während die Gesamtniere noch nicht einmal eine Verdopplung ihrer Gesamtgröße erreicht, soll die Massenzunahme des Tubulus das 5 - 1ofache des ursprünglichen Wertes betragen (2o2, 292, 294, 295, 38o).
Mikroskopisch kommt es zunächst zu einer Zunahme des Außendurchmessers und der Epitheldicke, später auch zu einer Erweiterung des Lumens der Tubuli (59).
Außerdem findet man in diesem Nephronanteil die meisten mitotischen Veränderungen (316, 318).
MÜLLER und MAURER (275), FRANCK (122), KESSNER und THOMAS (2oo) und andere (29o, 332, 364, 385) konnten in Versuchen mit H^3-markiertem 1-Phenylalanin und Thymidin folgendes beobachten:
Zwei Tage nach Nephrektomie beginn in den Tubuli contorti ein Mitosemaximum.
Zwischen dem 4. und 5. Tag beträgt die Mitosehäufigkeit 8 %, das bedeutet eine Steigerung der normalen Mitosefrequenz auf das 25fache.
Der Einbau markierten Phenylalanins als Kriterium für die Eiweißsynthese hat mehrere Gipfel:

1. Sechs Stunden nach der Nephrektomie, dann Abfall bis 36 Stunden nach der Nephrektomie

2. vier Tage nach der Nephrektomie, dann Abfall bis zum siebenten Tag

3. am 3o. Tag.

Der erste Gipfel wurde nicht über den Kernen gemessen, sondern nur im Cytoplasma. Aus diesen Angaben läßt sich eine Eiweißsynthesesteigerung auf etwa das Doppelte des Ausgangswertes errechnen.

Die Veränderungen der d i s t a l e n T u b u l i und der S a m m e l r o h r e sind vergleichsweise geringer (174).

Auch an den G e f ä ß e n findet man hypertrophiebedingte Veränderungen:
Der Durchmesser der Arteria renalis vergrößert sich bei der Restniere um 12,5 % (167, 3oo). Dieses bedeutet eine Vergrößerung des Gefäßquerschnittes um ca. 25 %.

1.1.4. Biochemische Veränderungen bei der kompensatorischen Nierenhypertrophie

1.1.4.1. Untersuchungen zur Nukleinsäuresynthese

Beide Komponenten der kompensatorischen Hypertrophie, die Hypertrophie und die Hyperplasie, können durch die Untersuchungen der Nukleinsäuren in ihrem Verhältnis zueinander abgeschätzt werden. Der DNS-Gehalt der Niere nimmt beim normalen Nierenwachstum mit der Volumenvergrößerung zu, jedoch bleibt der DNS-Gehalt pro Zelle unverändert (214, 41o).
Daraus folgt, daß der DNS-Gehalt der Niere auf die Gesamtzellzahl schließen läßt.
Der RNS-Gehalt verdeutlicht die Hypertrophie der Zellen, denn er bestimmt die Vermehrung des cytoplasmatischen Anteils. Nach der unilateralen Nephrektomie nimmt der RNS-Gehalt der Restniere wesentlich rascher zu als ihr DNS-Gehalt (44, 79, 154, 155, 192, 195, 244, 397).

In Versuchen an Mäusen wurde beobachtet, daß in der verbleibenden Niere die Produktion ribosomaler RNS im Zellkern zwei Tage nach Nephrektomie einen Gipfel hat. Am 2. bis 4. Tag nach der Operation war der Einbau von markiertem Uridin in die RNS der Niere gegenüber Kontrollorganen um das Vier- bis Fünffache angestiegen (243, 245). Der Anstieg des DNS-Gehaltes erfolgt später als der der RNS und erreicht am 2. Tag nach der Nephrektomie ein Maximum (192, 195). Danach nimmt der DNS-Gehalt allmählich wieder ab. Über den genannten zeitlichen Verlauf der DNS-Syntheserate während der kompensatorischen Hypertrophie fehlen ausführlichere Angaben (35o).

Nach HALLIBURTON (154) ist der RNS/DNS-Quotient 12 Stunden nach der Nephrektomie in der Restniere um 7 % erhöht und 24 Stunden nach der Nephrektomie gar um 25 %. Daraus wird geschlossen, daß die Vergrößerung der Zellen beim kompensatorischen Nierenwachstum während der initialen Phase die vorherrschende Reaktion der Restniere ist (188, 244, 367).

1.1.4.2. Untersuchungen zur Eiweißsynthese

Recht frühzeitig richtete sich das Augenmark der Forscher auch auf die Veränderungen der Eiweißsynthese.

Schon 194o fanden ADDIS und LEW (2) eine Verdopplung des Eiweißgehaltes der Restniere am 5. Tag nach Entfernung von 75 % der Gesamtnierenmasse bei der Ratte. Zehn Jahre später bestätigte MANDEL (248), daß die Zunahme des Eiweißgehaltes nach unilateraler Nephrektomie in der Tat sehr rasch erfolgt.

Einige Autoren fanden bereits in den ersten Stunden nach der Nephrektomie einen Eiweißanstieg. So beschrieben JOHNSON und ROMAN (192) eine Verdopplung der Eiweißsyntheserate in der Restniere bei Ratten drei Stunden nach einseitiger Nephrektomie. Ein etwas späteres Einsetzen (von der 12. Stunde an) und ein niedrigeres Niveau bei der Zu-

nahme des Eiweißgehaltes der Restniere beobachteten KURNICK und LINDSAY (217), COE und KORTY (79), TOMASHEFSKY und TANNENBAUM (4o1) und KARP und Mitarb. (195).

Wie MÜLLER und MAURER (275) konnten auch COE und KORTY (79) einen phasischen Verlauf der Eiweißsynthese in der Niere während der kompensatorischen Hypertrophie feststellen.

Die Zunahme des Eiweißes soll auch eine Folge sowohl einer erhöhten Assimilation als auch einer verminderten Dissimilation im Eiweißstoffwechsel sein (38, 192, 217, 244, 4o1, 4o2). Im Gegensatz zum absoluten Eiweißgehalt der Restniere bleibt er pro Nierengewichtseinheit unverändert (26, 334, 335), d. h. der absolute Eiweißgehalt steigt parallel mit dem Nierengewicht.

1.1.5. Über die Hypertrophiestimulation

Die Frage nach den die kompensatorische Hypertrophie auslösenden Faktoren ist noch nicht beantwortet, obwohl nicht wenige Untersuchungen in die verschiedensten Richtungen gemacht worden sind. Bisher sind wir noch auf Hypothesen angewiesen.

Das Problem der kompensatorischen Hypertrophie ist eng verknüpft mit der Frage des Wachstums allgemein.

Wachstum ist nach LEITERER (227) Volumenvermehrung durch Neubildung lebender Substanz und das Anpassungswachstum, zu dem ja auch die Hypertrophie gehört, definiert er als Veränderung von Größe und Form der Zellen, Gewebe und Organe als Reaktion auf geänderte Leistungsansprüche.

Der Ausdruck Hypertrophie soll im folgenden gleichbedeutend sein mit der Vergrößerung der Niere schlechthin (durch Zellvergrößerung und Zellteilung).

Für die Stimulation der Hypertrophie gibt es zwei völlig verschiedene Ausgangspunkte:

1. Stimulation durch Schädigung einer Niere - wahrscheinlich wird ein humoraler Faktor aus der geschädigten

oder zerstörten Parenchymzelle freigesetzt.

2. Stimulation bei Entfernung eines ganzen Organs, wobei das Parenchym des Partners nicht verletzt wird.

Daneben gibt es noch modifizierende Faktoren (wie Einfluß der endokrinen Drüsen, das Alter, intratubulärer Druckanstieg, Einfluß von Vitaminen), die aber nicht als hypertrophieauslösend anzusehen sind.
Bei der Auslösung der Stimulation durch Verletzung bzw. Schädigung nimmt man an, daß aus den geschädigten bzw. nekrobiotischen Zellen eine mitosestimulierende Substanz freigesetzt wird (169, 395).
Ausführlicher möchten wir auf die Theorien eingehen, die die Stimulation der kompensatorischen Nierenhypertrophie nach Entfernung eines Partnerorgans erklären wollen.

1.1.5.1. Overload-Theorie

Diese Theorie geht davon aus, daß das erhöhte Angebot an harnpflichtigen Substanzen an die Restniere gleichzeitig das Stimulans für die Nierenhypertrophie bildet (1, 6, 51, 144, 145, 192). Eine gewisse logische Bestätigung dieser Annahme findet man in der Tatsache, daß man bei Proteinbelastung eine Nierenvergrößerung und bei Hunger eine Nierenatrophie findet (8, 13, 61, 97, 155, 2o4, 2o5, 2o6, 224, 258, 26o, 267, 316, 336, 368, 434).
Als wesentliche hypertrophieauslösende Substanz wird von POUPA und PARIZEK (313) Harnstoff gehalten. Eine geringe Nierenhypertrophiestimulation durch Harnstoff dagegen fanden OSBORNE und Mitarb. (296), BAXTER und Mitarb. (29), SEMENOVA (36o) sowie EMGE (1o6).

Ob eiweißreiche Kost beim Menschen in vergleichbarer Weise wie im Tierexperiment eine Nierenhypertrophie auslösen kann, ist unbekannt (3).

Besteht diese Wirkung beim Menschen, so ist sie wahrscheinlich geringer als bei Ratte oder Hund (37o).
Die hypertrophiefördernde Wirkung von Harnstoff ist bei Verabfolgung in äquimolaren Mengen eindeutig geringer als diejenige von Protein (435). Vielleicht stellen Zwischenprodukte im Eiweißstoffwechsel den Reiz für eine kompensatorische Nierenhypertrophie dar (435).

BOLLMANN und MANN (45) führten 1935 einen interessanten Versuch durch:
Sie implantierten nach einseitiger Nephrektomie beim Hund den Ureter der Restniere in das Duodenum, um so durch die Darmschleimhaut die schon durch die solitäre Niere ausgeschiedenen harnpflichtigen Substanzen noch einmal zurückresorbieren zu lassen und somit wiederum der Niere anzubieten. Der durch dieses erhöhte Angebot an harnpflichtigen Stoffen resultierende Hypertrophiegrad war signifikant höher als bei den nur nephrektomierten Kontrolltieren ohne die teilfrustrane Ausscheidungsarbeit.

1.1.5.2. Renotroper Faktor

Die Existenz eines Faktors, der spezifisch die Nierenhypertrophie anregen soll, ist noch nicht ganz geklärt.

OGAWA und NOWINSKI (289) und andere (238, 371) sprechen sich deutlich für die Existenz eines mitosestimulierenden Faktors, der die Hypertrophie der Solitärniere nach unilateraler Nephrektomie induziert, aus. Der Faktor soll innerhalb des Zeitraumes vom 2. bis 15. Tag nach der Nephrektomie auftreten und organ- aber nicht speziesspezifisch sein. Sie fanden, daß die betreffende Substanz bis 56 °C hitzestabil sei und nicht dialysiert werden könne. Als indirekter Beweis sollen die synchronen Mitoseschübe in allen Nierenbereichen, unabhängig von ihren Funktionen, gelten.

LOWENSTEIN und Mitarb. (239, 24o), SILK und Mitarb. (362), VLAHOVIC und Mitarb. (414) führten eine Transfusion von Serum unilateral nephrektomierter Ratten an intakte Versuchstiere aus und fanden in den Nieren der Empfänger-

tiere einen signifikanten Anstieg des H^3-Thymidin-Einbaues, woraus sie ebenfalls auf einen wachstumsfördernden, humoralen Faktor schlossen. Ein allgemeines unspezifisches Wachstum wurde durch Kontrolle an anderen Organen ausgeschlossen.

In vergleichbaren Versuchen kamen WILLIAMS (434), GOSS (143) und KURNICK und LINDSAY (216) zu negativen Ergebnissen.
BRAUN-MENENDEZ (52), KURNICK und LINDSAY (216) und VROONHOVEN und Mitarb. (417) nephrektomierten einen Parabiosepartner bilateral und fanden, daß bei dem anderen dadurch eine Hypertrophie der Niere ausgelöst wird. Sie halten gleichfalls die durch die bilaterale Nephrektomie bedingte Verminderung der Ausscheidung eines hypertrophiestimulierenden Faktors für die Ursache dieser Beobachtung.
Danach könnte der hypothetische, wachstumsfördernde Faktor zu den harnpflichtigen Stoffen gehören.

1.1.5.3. Autoregulationstheorie

Diese Theorie stützt sich auf die Annahme eines wachstumshemmenden Faktors, dessen Funktion bei Parenchymverlust eingeschränkt ist. Dieser humorale, organspezifische Faktor, der vom betreffenden Organparenchym (Niere, Leber) selbst gebildet wird, soll nach SAETREN, 1956 (342) thermolabil und nicht dialysabel sein. Seine Konzentration im Blut ist der ihn produzierenden Parenchymmasse proportional, was bedeutet, daß sein Blutspiegel bei Parenchymverlust absinkt. Die Folge wäre ein vermehrtes Wachstum des betreffenden Organs.

Diese Theorie wurde später von BULLOUGH und Mitarb., 1962, 1965 (62, 63) zur sogenannten **Chalone-Theorie** erweitert.
Eine Mitoes-Hemmsubstanz (Chalone) beeinflußt danach die Vorbereitungsphase zur Mitose (Dicho-Phase). Dabei sollen die DNS-Synthese und die Mitose selbst unbeeinflußbar sein.

In enger Beziehung zu diesen Theorien steht das Mo-

dell der Hypertrophie von WEISS und KAVANAU, 1964 (197, 198, 199, 424, 425, 426, 427). Hiernach sollen Substanzen, sogenannte Templates und Antitemplates, von den Zellen eines Organs gebildet werden, an der Oberfläche dieser Zellen verbleiben und das Wachstum des Gewebes stimulieren. Die Antitemplates diffundieren in den humoralen Raum und können sich mit den Templates verbinden, wodurch letztere inaktiviert werden.
Die Menge der Antitemplates ist abhängig von der sie produzierenden Gewebsmasse. Durch Reduzierung des Parenchyms wird also die hemmende Wirkung der Antitemplates verringert und das Wachstum bekommt neuen Aufschwung.

1.1.5.4. Immunologische Wachstumsstimulation

Eine weitere Theorie für die Kontrollmechanismen der Organgrößen im allgemeinen und damit auch für die Wachstumsursachen und das Ausmaß des kompensatorischen Wachstums findet man in den Arbeiten von BURNET, 1962 (68) sowie BURCH, BURWELL und ROWELL, 1963, 1964, 1965 (64, 65, 66, 67, 7o). Im Rahmen seiner immunologischen Aufgaben beeinflußt hiernach das Lymphoidzellsystem die Größe und das Wachstum bestimmter Körperteile.

Folgende Hypothese ist die Grundlage:
Alle Zellen eines Gewebeverbandes sind in ihrem Wachstum und in ihrer Teilungsfähigkeit gehemmt (389, 39o).
Nun ist es an den kleinen Lymphozyten, die viele Organe frei infiltrieren können, diese Hemmung unter bestimmten Bedingungen aufzuheben (67, 69, 297). Für diese Fähigkeit sind sie mit einem Mitosekontrollprotein ausgerüstet.
Das Zielorgan indessen produziert einen sogenannten "tissue coding factor" (TCF), der aus einer Polypeptidkette und einem Nichtproteinanteil zusammengesetzt ist. Letzterer bleibt teils an der Oberfläche der Parenchymzelle, teils wird er an den Extrazellularraum abgegeben.

Die TCF-Menge ist nun Proportional der entsprechenden sie produzierenden Organmasse. Der TCF wird über die afferenten Lymphbahnen zu den lymphatischen Geweben transpor-

tiert und fördert bei den Lymphoidzellen deren mitotische Teilung, hemmt dagegen die Ausdifferenzierung von Lymphoidzellen zu kleinen Lymphozyten.
Bei Verlust an (TCF-produzierendem) Organparenchym sinkt folglich die TCF-Menge, d. h. die Differenzierung von Lymphoidzellen zu den kleinen effektiven Lymphozyten findet verstärkt statt. Die kleinen, das MCP tragenden Lymphozyten gelangen zum Zielorgan und fördern dort die symmetrischen Mitosen (65), indem das MCP mit dem TCF-Molekül auf der Oberfläche einer Organzelle ähnlich einer Antigen-Antikörperreaktion reagiert. Dadurch wird die Mitosehemmung inaktiviert.

Der immunologische Prozeß ist also so zu sehen:
Als körpereingenes, physiologisches Antigen wirkt der TCF. Gegen dieses Antigen bilden die Lymphoidzellen den Antikörper MCP, der natürlich erst bei Absinken der TCF-Konzentration wirksam werden kann, da hierdurch die Umwandlung von Lymphoidzellen in effektive kleine Lymphozyten freigegeben wird.
BURCH, BURWELL und ROWELL (64, 66) halten die Mitosekontrolle für die "intrinsic function" des lymphatischen Systems.

FOX und WAHMANN (121) konnten bei Versuchen an Albinomäusen folgende Feststellung machen:
Nach Nephrektomie konnte die Hemmung des Gewichtszuwachses der Restniere durch Bestrahlung der Tiere mit 350 r aufgehoben werden durch die Injektion von (lymphoidzellreichen) Milzzellen einer unbestrahlten, nephrektomierten Maus.
Bei der Injektion von Milzzellen einer intakten (unbestrahlten und nicht nephrektomierten) Maus fanden sie keine Aufhebung der Wachstumshemmung. Zu dem selben Ergebnis kamen sie bei Injektion röntgenbestrahlter Milzzellen.

Das Lymphoidzellsystem soll nur die Zellteilung beeinflussen. Die Zellvergrößerung soll anderen Regulationsmechanismen unterliegen.

1.1.6. Modifizierende Faktoren

Einfluß auf die Hypertrophievorgänge kann von verschiedenen Seiten genommen werden. Betrachten wir zunächst die e n d o k r i n e n D r ü s e n .

Die Tatsache einer Hemmung der kompensatorischen Hypertrophie nach Entfernung der Hypophyse findet man in den Arbeiten von WINTERNITZ und WATERS (436), COLOGNE (8o), ZECKWER (441), SELYE und Mitarb. (358, 359), WHITE und Mitarb. (429 bis 432), ASTARABADI und Mitarb. (21 bis 25), LEATHEM (224), BRAUN-MENENDEZ und HOUSSAY (54), DAVIS und Mitarb. (87), EARL und Mitarb. (1o1), RUTISHAUSER und Mitarb. (34o), McQUEEN-WILLIAMS und THOMPSON (263).

Als Stimulans für die Hypertrophie werden das somatotrope Hormon (STH) (431, 432) und das ACTH (2, 259, 333) diskutiert. Bei der Schilddrüse sind die Auffassungen unterschiedlich. Einige Stimmen sprechen für eine Einflußnahme (WINTERNITZ und Mitarb., 436, 441, MANDEL und Mitarb., 246, 247), andere wiederum dagegen (HAY, 161, 162, FONTAINE, 12o).

Nach ZUMOFF und PACHTER (442) und JELINEK und Mitarb. (187) soll unter dem Einfluß von Androgenen und Östrogenen die Zellteilung gehemmt werden, so daß die Nierenhypertrophie mehr durch Zellhypertrophie (als durch Zellteilung) erfolgt.

Zum Einfluß des A l t e r s auf den Hypertrophieprozeß läßt sich bemerken, daß die altersgerechte Hypertrophie genau so rasch wie in der Jugend erfolgt, die nötigen Einzelvorgänge aber langsamer verlaufen (261).

Die Erzeugung eines Mitoseschubes durch i n t r a t u b u l ä r e D r u c k s t e i g e r u n g nach Ureterligatur wird verschiedentlich mitgeteilt (34, 1o8, 111, 164, 179). Wahrscheinlich spielt die vermehrte tubuläre Rückresorption von Harnstoff, dessen proliferationsfördernde Wirkung auf das Tubulusepithel nachgewiesen werden konnte (313), eine entscheidende Rolle.

Ein unphysiologischer Reiz für die Zellvermehrung im Tubulusapparat wird weiterhin von V i t a m i n B_{12} und von der Folsäure in hohen Dosen gebildet (5o, 22o, 264, 394, 398, 4oo).

1.2. Einwirkung von Pharmaka auf die kompensatorische Nierenhypertrophie

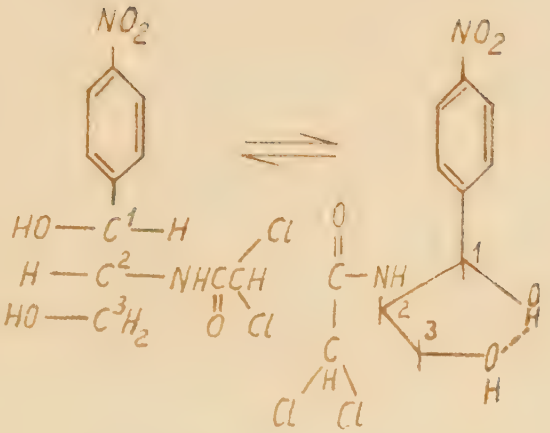
1.2.1. Chloramphenicol

1.2.1.1. Wirkung auf die Eiweißsynthese

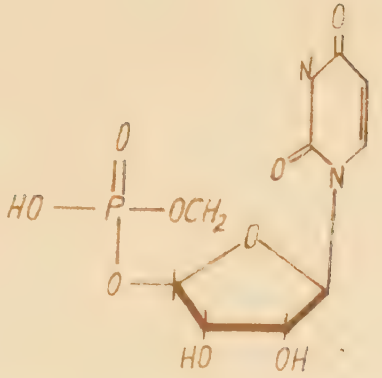
Der bakteriologische Effekt des Chloramphenicols (vgl. Abb. 1, S. 19) wurde zuerst von GALE und PAINE, 195o (137, 138) sowie GALE und FOLKES, 1953 (136), durch eine Hemmung der Proteinsynthese der Mikroorganismen erklärt.

Zahlreiche Arbeiten bestätigen die Eiweißsynthesehemmung durch Chloramphenicol (59, 1o9).
Über Ort und Modus der Chloramphenicolwirkung in der Zelle gehen die Meinungen auseinander.
CERNA und Mitarb. (75) fanden keine Behinderung der Aminosäuresynthese in der Zelle und der Aminosäureaufnahme durch die Bakterienzellwand durch Chloramphenicol.
Die Tatsache, daß Chloramphenicol auch im Zellinnern wirkt, läßt den Schluß zu, daß es bei sensiblen Organismen durch die Zellwand hindurch permeieren kann (382, 4o7, 4o8).
Manche Mikrooganismen besitzen eine Resistenz gegenüber dem Antibioticum:
Die Zellwand kann als Schranke für Chloramphenicol dienen, bestätigt durch Versuche von OKAMOTO und MIZUNO (291) sowie VAZQUEZ (4o9) an chloramphenicolresistenten D. coli-Stämmen, die im zellfreien System ihre Resistenz einbüßten.
Außerdem besitzen einige Mikroorganismen die Fähigkeit, das Antibioticum zu verstoffwechseln und dadurch unwirksam zu machen (99, 23o, 231, 27o, 369).

Archiv



Chloramphenikol



5-Uridyl-Phosphat

Über den Wirkungsmechanismus des Chloramphenicols bei der Hemmung der Eiweißsynthese bei Mikroorganismen liegen zur Zeit folgende Ergebnisse einschlägiger Arbeiten vor (vgl. auch Abb. 2):

Abbildung 2
Ablauf der Proteinsynthese (Schema), aus SEIPELT und LE NAM TRA (357)

1. Hemmung des Transfers der aktivierten Aminosäuren von der T-RNS auf die Ribosomen (56, 58, 134, 277, 323, 391, 396, 4o9, 42o),
2. kompetitive Hemmung der m-RNS am Ribosom (18o, 193, 212, 42o),
3. Hemmung der peptidsynthetisierenden Enzyme der Ribosomen (86, 15o, 281, 366, 4o3, 418),
4. Bildung irregulärer RNS (18, 19, 33, 84, 98, 135, 149, 152, 17o, 171, 278) und
5. Bildung irregulärer Nukleoproteidteilchen (56, 83, 135, 141, 152, 172, 173, 213, 284, 3o1).

Eine direkte Beeinflussung der DNS durch Chloramphenicol konnte nicht bewiesen werden (HAHN und Mitarb., 151). Außerdem gibt es Arbeiten, die über Hemmungen von Fermenten, die nicht den Ribosomen zuzuordnen sind, berichten (48, 196, 391).

Die Tatsache der Hemmung der bakteriellen Eiweißsynthese durch Chloramphenicol kann als bewiesen gelten. Keine einhellige Meinung jedoch gibt es bezüglich der Frage, ob Chloramphenicol in gleicher Weise auch Einfluß nimmt auf die Zellen höherer Lebewesen, insbesondere der Säugetiere. Das Literaturstudium vermittelt den Eindruck, daß die ribosomale Proteinsynthese gegenüber Chloramphenicol um so mehr refraktär ist, je weiter der Organismus phylogenetisch entwickelt ist.

Versuche an Einzellern wie der Alge Chlamydomonas zeigten bei noch relativ niedrigen Konzentrationen (2o - 15o µg/ml) Chloramphenicol einen völligen Stellstand von Proteinsynthese und Wachstum (185).
Ähnliche Ergebnisse finden wir bei POGO und POGO (31o) und BEN-SHAUL und MARKUS (35), sowie bei MAGER (242). Besonders stark erwies sich die Wirkung von Chloramphenicol bei Ribosomen mit der Sedimentationskonstanten 7o, anscheinend hat Chloramphenicol eine besonders starke Affinität zu den 7os-Ribosomen (232).

Die m-RNS hat bei Bakterien gegenüber Chloramphenicol einen sehr raschen Umsatz (117, 228, 315).

Von der Wirkung des Chloramphenicols beim Menschen ist die Depression des weißen und auch roten Blutbildes bekannt (178, 337, 384, 421, 438).
Nach einer Vielzahl der Autoren (9, 47, 55, 1o3, 131, 298, 311, 321, 323, 355) ist eine Beeinflussung der Säugerzelle durch dieses Antibioticum erst bei Konzentrationen zu erwarten, die zwanzig- bis zweihundertmal höher liegen als die für die Bakterien wirksamen. So findet man eine Hemmung der Vermehrung der Mikroorganismen schon durch 5 µg/ml (o,o15 µmol/ml), während für die Säugerzelle eine Konzentration von 3oo - 3ooo g/ml (1 - 1o mol/ml) notwendig ist.

LEPINE und Mitarb. (226) halten erst dann einen Einfluß auf die Säugerzelle für möglich, wenn das Chloramphenicol in so hohen Dosen einwirkt, daß die Zellatmung gehemmt und dadurch die Zelle geschädigt wird.
FOLLETTE und Mitarb. (119) fanden bei einer Chloramphenicol-Konzentration von 2oo - 1ooo µg/ml eine Respirationshemmung der Leukozyten, die zu toxischen morphologischen Zellveränderungen führte (118).

Daß schon therapeutische Dosen von Chloramphenicol die Eiweißsynthese beim Säuger zu hemmen vermögen, wiesen DJORDJEVIC und CZYBALSKI (95) nach. Sie fanden bei 2o - 4o µg/ml eine Proteinsynthesehemmung in humanen Knochenmarkzellkulturen von 65 % nach sechs Tagen.
Über einen immunsuppressiven Effekt des Chloramphenicol wird ebenfalls in der Literatur berichtet.
Zahlreiche Autoren fanden eine vollständige Unterdrückung der Antikörpersynthese bei 4o - 5o µg/ml (o,15 µmol/ml), eine Unterdrückung der Antikörpersynthese zu 8o % bei 5 µg/ml (o,o15 µmol/ml) (12, 93, 132, 266, 331).

Von WEISBERGER und Mitarb. (42o, 422) wird auf Grund zahlreicher experimenteller Studien an zellfreien Systemen von Säugerzellen die Meinung vertreten, daß Chloramphenicol sehr wohl schon bei einer üblichen Konzentration die Proteinsynthese hemmen kann. Sie schlußfolgerten, daß der Eingriff des Chloramphenicols in die Proteinsynthese nach der Bindung von Aminosäuren an die t-RNS erfolgen soll, da sie die Aminosäuren an der t-RNS angehäuft gefunden hatten. Daraus ergab sich nach ihrer Meinung, daß auch bei der Säugerzelle durch Chloramphenicol die Übertragung der aktivierten Aminosäuren von der t-RNS zu den Ribosomen gestört wird, womit das Substrat für die Aminosäurenpolymerisation fehlt.
Als Wirkungsmodus wurde auch hier wiederum die Bindung zwischen Chloramphenicol und Ribosom vermutet, die ihrerseits die Bindung von m-RNS an diese Organzellen hemmt (85, 419, 423).

Weitere Untersuchungen über Proteinsynthesehemmungen bei Säugetieren durch therapeutische Chloramphenicolkonzentrationen sind nachzulesen bei KROON (21o), ARMENTROUT (17) und McKINNEY und Mitarb. (262).

TALAL und EXUM (392) sowie SCHÖENBERG und Mitarb. (352) nehmen an, daß eine unterschiedlich starke Chloramphenicol-Sensibilität bei den Synthesen der verschiedenen Proteine in einer Zelle besteht. Sie beschreiben, daß die Hemmung der Proteinsynthese besonders deutlich bei der Antikörper-Produktion in Erscheinung tritt, während die Eiweißbildung zur Reproduktion und Reifung der Zellen durch das Antibioticum weniger gestört werden kann. Die Autoren beschreiben eine direkte Hemmung der Eiweißsynthese der Immunocyten. Sie unterscheiden für die Chloramphenicol-Sensibilität zwischen den Ribosomen, die frei im Plasma suspendiert sind und Proteine für die Zellentwicklung und -erneuerung produzieren und solchen, die an die Membranen des endoplasmatischen Retikulums gebunden sind und deren Aufgabe die Bildung von Eiweißkörpern "für den Export" aus der Zelle ist (299).

HARTMAN und Mitarb. (157) arbeiteten an γ-globulinproduzierenden Myelomzellen der Maus in einer Gewebekultur und konnten dadurch sowohl ihre Eiweißproduktion als auch ihre Vermehrung studieren. Unter Chloramphenicoleinwirkung (5o µg/ml) kam es zu einer signifikanten Hemmung der Zellvermehrung, während die gebildete γ-Globulinmenge pro Zelle bei Versuchs- und Kontrollkulturen gleich war. Hieraus wurde gefolgert, daß nicht die Eiweißproduktion für den Export gehemmt wurde, sondern die für die Zellteilung verantwortlichen Mechanismen.

Weitere Gesichtspunkte für die oft mangelnde Übereinstimmung zwischen biochemisch-experimentellen Ergebnissen der Chloramphenicol-Wirksamkeit am Ribosompräparat von Zellen höherer Lebewesen und den Resultaten klinischer bzw. klinisch-experimenteller Bearbeitungen liefern die Untersuchungen von RENDI (321), ROODYN und Mitarb. (329),

KROON (211), MARTELLO und Mitarb. (251), FREEMAN (128), GONZALEZ-CADAVID (14o) sowie FIRKIN und Mitarb. (115, 116). Danach soll bei höheren Lebewesen nicht in erster Linie die ribosomale, sondern die mitochondriale Eiweißsynthese durch Chloramphenicol gehemmt und dadurch die Produktion wichtiger Enzyme der Atemkette (Cytochrom a, a_3 und b) blockiert werden (28, 153, 416).

1.2.1.2. Sonstige Chloramphenicolwirkungen

Über eine Hemmung des Fe-59-Einbaues im Hämmolekül sowie eine leichte Hemmung der Hämsynthese, allerdings erst bei Chloramphenicol-Konzentrationen von 5oo µg/ml, berichten VAS und Mitarb. (4o6).

Einige Autoren (37, 39, 438) weisen auf eine Proportionalität zwischen Markdepression und Erhöhung des Eisenspiegels im Blut als Ausdruck eines verminderten Eiseneinbaues in die Erythrocyten hin.

Auf die Rolle der Einwirkungszeit wies SVEHAG (388) hin, der bei Einwirkungszeiten unter vier Stunden keinen Effekt fand.

Zusammenfassend kann man die Wirkungsweise des Chloramphenicols an den Zellen höherer Lebewesen wie folgt darlegen (357):

1. Hemmung der Zellteilung,
2. Hemmung der Proteinsynthese auf ribosomaler und/oder mitochondrialer Ebene sowie bevorzugte Suppression der Produktion derjenigen Eiweißkörper, die die Zelle verlassen sollen, also gleichsam für den Export gebildet werden (Antikörper, Plasmaproteine),
3. Hemmung von Spezialleistungen der Zelle, wie Hämsynthese, Eiseneinbau usw.

Das letzte Wort über die Wirkungsweise des Chloramphenicols an der Säugerzelle ist sicher noch nicht gesprochen. Eine Beeinflußbarkeit der Zellen höherer Lebewesen, auch in relativ niedrigen Konzentrationen, die bei einer gebräuchlichen Dosierung erreicht werden, ist jedenfalls für einige Zellpopulationen erwiesen.

Ein Wirkungsprinzip wurde bisher ebenso wenig mit Sicherheit gefunden, wie das biochemische Substrat der in der Literatur häufig mitgeteilten Zellteilungshemmung.

1.2.2. Oxytetracyclin

Der gebräuchlichste Vertreter der Tetracycline ist bei uns das Oxytetracyclin (s. Abb. 3).

Abbildung 3

Alle Tetracycline sind Substituenten des (gemeinsamen) Naphthacenkerns. Sie sind in ihrer Wirkungsweise sehr ähnlich (77, 221, 4o5).
Schon in Konzentrationen von 1 µg/ml hemmen sie das Wachstum verschiedener Bakterien, von Rickettsien, Viren und Protozoen.

1.2.2.1. Wirkung auf die Eiweißsynthese

Wie beim Chloramphenicol wird bei den Tetracyclinen der antimikrobielle Effekt vor allem durch die Hemmung der Proteinsynthese hervorgerufen (57, 89, 137, 158, 159, 165, 166, 268, 386).

Eine Resistenz von Bakterien gegenüber den Tetracyclinen ist meist dadurch bedingt, daß das Antibioticum nicht durch die Zellwand der Mikroorganismen hindurchpermeieren kann (126, 127, 182). Demzufolge kann im Experiment die Sensibilität der Bakterien wieder hergestellt werden, wenn man an zellfreien Systemen arbeitet (222).

GALE und PAINE (137) berichteten 195o erstmals über eine Hemmung der Proteinsynthese bei Staph. aureus.
Die dazu nötigen Konzentrationen lagen zwischen o,1 und 1,o µg/ml.

Der erste Schritt der Proteinsynthese, die Aktivierung der Aminosäuren, soll auch durch die Tetracycline nicht beeinträchtigt werden (123, 124, 125, 221, 279, 322).
Der Hauptwirkungsort ist wie beim Chloramphenicol das mikrobielle Ribosom.

LAST und Mitarb. (223) vertraten noch nach 1965 die Meinung, daß zwischen Tetracyclinen und Ribosomen keine Bindung stattfindet, dagegen wiesen CONNAMACHER und MANDEL (81, 82), BONIFAS (46), SUZUKA und Mitarb. (387) nach, daß sich diese Antibiotica bevorzugt mit den 3os-Untereinheiten der 7os-Ribosomen (sowie auch mit den Polyuridylsäuren) verbinden.

Offenbar ist aber die Spezifität dieser Bindung nicht so groß wie beim Chloramphenicol, denn die Tetracycline konnten sowohl an den 3os- als auch an den 5os-Untereinheiten nachgewiesen werden (89, 9o, 237).
Das bedeutet, daß jedes 7os-Ribosom mehr als ein Tetracyclin-Molekül binden kann, nach DAY, 1966 (89, 9o) abhängig von der Magnesiumkonzentration der umgebenden Flüssigkeit.

Die Bindung der m-RNS an die Ribosomen soll durch Tetracycline nicht behindert werden (78, 165, 254, 383). SUAREZ und NATHANS (383) erkannten 1965 als eigentlichen Wirkungsort der Tetracycline die Übertragung der aktivierten Aminosäuren auf die Ribosomen.

CENIC und MAGAZINOVIC (74) berichten über einen cytostatischen Einfluß von Chlortetracyclin und Oxytetracyclin auf die Erythro-, Leuko- und Thrombocytopoese bei gesunden Hunden. Ferner können Tetracycline nach LOCHMANN und Mitarb. (234) und RENOUX und Mitarb. (324) die Antikörperbildung in vitro und in vivo hemmen.
Eine veränderte Phagocytosereaktion über den Einfluß dieser Substanzen fand KOSHIK (2o7).

1.2.2.2. Sonstige Tetracyclinwirkungen

Während noch keine völlige Klärung der Wirkung von Chloramphenicol auf die RNS und DNS erlangt werden konnte, war man in der Lage, für die Tetracycline nachzuweisen, daß sie in sehr hohen Konzentrationen die Synthese der Kernsäuren zu hemmen vermögen (345, 346).

Nach AJL (5) und WONG und Mitarb. (437) werden auch einzelne Atmungs- und Gärungsreaktionen durch Tetracycline gehemmt, allerdings auch wieder in Konzentrationen, die bei der Therapie beim Menschen gewöhnlich nicht erreicht werden.

Alles in allem hat man den Eindruck, daß die Unterschiede in der Sensibilität der Eiweißsynthese von Mikroorganismen und höher entwickelten Lebewesen, insbesondere von Säugetieren, wesentlich geringer als beim Chloramphenicol (SAZYKIN und Mitarb. 1963, 346) sind.

Betrachtet man Chloramphenicol und Oxytetracyclin gemeinsam, so lassen sich aus dem Literaturstudium folgende Möglichkeiten des Eingreifens dieser Antibiotica in die Hypertrophievorgänge der solitären Niere ableiten:

1. Hemmung der mitotischen Zellteilung in der Niere wie auch in anderen Organen,
2. Blockade der Zellhypertrophievorgänge, da sie im wesentlichen eine Vermehrung der Eiweißsubstanzen der hypertrophierenden Organbausteine bedeuten.

Extrarenal könnte die Hypertrophie auf die folgende Weise beeinflußt werden:

3. Bei der integrierenden Rolle des Immunsystems für die Hypertrophieregulation müßte sowohl durch eine Hemmung der Bildung des Mitosekontrollproteins (MCP), als auch durch eine Unterdrückung der Proliferation immunkompetenter, für die Nierenhypertrophie zuständiger Zellclones eine Beeinträchtigung des Anpassungswachstums resultieren.

Bei Zusammenwirken mehrerer dieser Faktoren wären additive Wirkungen denkbar.
Es muß aber auch erwähnt werden, daß eine gegenteilige Wirkungsrichtung der proteinsynthesehemmenden Pharmaka bei der Hypertrophie vorstellbar ist, wenn man nämlich annimmt, daß die Chalonebildung (63) oder die Antitemplatebildung (427) "Zelleistungen für den Export" sind und durch die Antibiotica bevorzugt unterdrückt werden können. Dann wäre mit einem Fortfall der Bremswirkung auf die Zellproliferation zu rechnen (357).

Auf den ersten Punkt der Antibioticumwirkung, die Hemmung der Mitosen in der Niere, haben wir in der vorliegenden Arbeit unsere Untersuchungen gerichtet.

1.3. Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit beschäftigten wir uns mit dem einen Teil der Nierenhypertrophie, mit der Zellteilung.

Wir untersuchten die Zellteilungsquote vom Nierenparenchym nach der Einwirkung von Chloramphenicol und Oxytetracyclin in der hypertrophierenden Mäuseniere. Mit Hilfe der Autoradiographie beobachteten wir die DNS-Syntheseleistung als Vorbereitung mitotischer Kernteilungen und wollten eine Aussage machen über den Umfang der Zellteilungshemmung sowie ihre zeitliche Beziehung zum Beginn der Hypertrophie.

2. Methodik

2.1. Auswahl des Versuchstieres

An das Versuchstier stellten wir folgende Anforderungen:

1. Der Hypertrophieprozeß sollte in einem nicht zu ausgedehnten Zeitraum erfolgen, um mit etwa gleichförmigen Bedingungen in Haltung und Ernährung sowie in der Umgebungstemperatur rechnen zu können.
2. Um die gewonnenen Werte auswerten zu können und die individuelle Streubreite möglichst klein zu halten, sollte das Versuchstier in ausreichender Zahl im gleichen Geschlecht, Alter, Gewicht und genetischem Stamm mit möglichst homogenen Charakteristika zur Verfügung stehen.
3. Es sollte im anatomischen Bau sowie im entwicklungsgeschichtlichen Status den Verhältnissen beim Menschen vergleichbar sein (Säuger, Besitz einer Nachniere).
4. Es sollte in seinem Stoffwechsel mit menschlichen Verhältnissen vergleichbar sein, so auch tierisches Eiweiß als Nahrungsmittel verwerten können.

Zur Auswahl kam die weiße Maus. Wir wählten das männliche Geschlecht wegen der konstanteren hormonalen Verhältnisse und um keine unerkannte Gravidität fürchten zu müssen. Das Gewicht lag bei 2o $\pm$ 2 g, es handelte sich um Kolonie-zuchtmäuse vom Stamm Agnes Blum (Blutgruppe AB).

2.2. Pharmakokinetische Vorbemerkungen

Das wesnetliche Problem bestand in der Schaffung von Bedingungen für die Erkennung der Wirksamkeit der applizierten Antibiotica, mit anderen Worten sollten pharmakokinetische Gründe für ein eventuelles negatives Ergebnis ausgeschaltet werden.

Nach SVEHAG (388) mußte der Blutspiegel kontinuierlich in einer solchen Höhe gehalten werden, bei der eine Wirkung in der Zelle erwartet und andererseits ein intermittierendes Absinken der Blutkonzentration zwischen den einzelnen Applikationen ausgeschlossen werden kann.

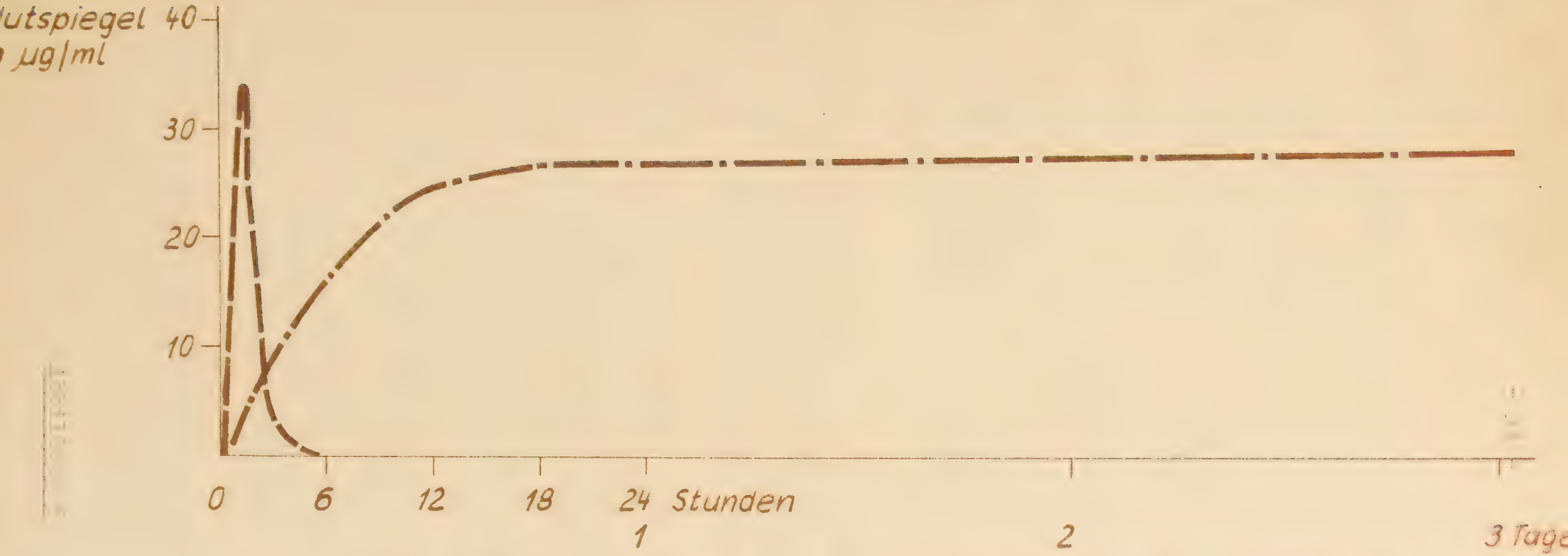
Es mußten Applikationsverfahren angewandt werden, bei denen ein Depoteffekt mit einem langsamen, allmählichen Einfluten des Antibioticums erzielt wird.
Von SEIPELT und Mitarb. (357) wurden dazu ausführliche Blutspiegeluntersuchungen mit dem Lochtestverfahren (2o1) gemacht.

Für das Oxytetracyclin stand ein Depotpräparat mit genügend langem Blutspiegel nach intramuskulärer Injektion zur Verfügung. Beim Chloramphenicol hingegen erfüllte kein übliches Applikationsverfahren diese Bedingungen (348). Angesichts der Tatsache, daß es für die Tiere unzumutbar war, über mehrere Tage hindurch alle drei bis vier Stunden eine Injektion über sich ergehen zu lassen, was übrigens auch wegen der Stresswirkung mit ihren Unberechenbarkeiten für den Versuchsablauf nicht tragbar war, entwickelten SEIPELT und LE NAM TRA ein Applikationsverfahren, das einen über längere Zeit konstanten Blutspiegel gewährleistet (356):
In einer Kapsel, die aus einem Kunststoffring (Innendurchmesser 12 mm, Außendurchmesser 18 mm, Höhe 4 mm) und auf beiden Seiten darüber gespannten Dialysemembranen (Nephrophan, VEB Filmfabrik Wolfen) bestand (vgl. Abb. 4, Seite 32), befinden sich etwa 4oo mg Chloramphenicolbase in Substanz.
Nach der Implantation der Kapsel unter die Subeutis wird das Chloramphenicol von der körpereigenen Flüssigkeit langsam gelöst und flutet allmählich durch die Dialysemembran in den Trägerorganismus ein. Die Autoren erzielten auf diese Weise einen über viele Tage anhaltenden konstanten Chloramphenicolspiegel (vgl. Abb. 5, Seite 33).
Die implantierte Kapsel, durch deren Membranoberfläche auch die Höhe des gewünschten Blutspiegels gesteuert werden kann, wurde von den Tieren gut vertragen.

Abbildung 4

Schematische Darstellung einer Chlorampenicol-Kapsel
(aus SEIPELT und LE NAM TRA, 357)

Nach 1o Tagen waren an den der implantierten Kapsel benachbarten Geweben keine Entzündungs- oder Schädigungszeichen zu bemerken.
Für unsere Versuchsreihe verwendeten wir als Präparate:
Otesolut-Depot (VEB Jenapharm Jena) und
Chloramphenicol als reine Base (VEB Berlin-Chemie).
Das Otesolut-Depot wurde intramuskulär injiziert, während das Chloramphenicol durch Implantation von selbstgefertigten Kapseln appliziert wurde.


utspiegel
µg/ml
40
30
20
10
0
6
12
18
24
Stunden
1
2
3 Tage
Blutspiegel nach Applikation von Chloramphenikol-Sukzinat-Natrium
Implantation einer Kapsel mit Chloramphenikol

2.3. Versuchsaufbau

2.3.1. Versuchsgruppen

Die Versuchstiere teilten wir in vier Gruppen auf:

I. Tiere, die nephrektomiert und mit dem Antibioticum behandelt wurden.

II. Tiere, die nephrektomiert, aber nicht mit dem Antibioticum behandelt wurden.

III. Tiere, die nicht nephrektomiert, aber mit dem Antibioticum behandelt wurden.

IV. Tiere, die weder nephrektomiert, noch mit dem Antibioticum behandelt wurden (vgl. Tab. 1 am Ende der Arbeit).

Die nicht nephrektomierten Tiere wurden scheinoperiert, während bei allen nicht mit dem Antibioticum behandelten Tieren nur die Applikationsart durchgeführt wurde (Implantation einer leeren Kapsel bzw. Injektion des Lösungsmittels).
Die Gruppen I und II bilden einen direkten Vergleich des Verhaltens einer unbehandelten mit einer unter Antibioticumwirkung stehenden hypertrophierenden Niere. Dagegen stellen die Gruppen III und IV die Relationen zur nicht unter Hypertrophiestimulation stehenden Niere dar.
Letzteres ist besonders deshalb von Bedeutung, weil die von uns verwendeten Antibiotica gleichzeitig Effekte auf den Gesamtorganismus ausüben.
Es wurden zwei Versuchsreihen gebildet:

1. Versuchsreihe mit Implantation von Chloramphenicol-Kapseln. Die Chloramphenicol-Konzentration im Blut lag während der ganzen Zeit des Versuches um 25 µg/ml (= γ/ml).
2. Versuchsreihe mit Otesolut in der Dosierung: 1oo mg/kg/Tag (zweimal 5o mg/kg/Tag), etwa 2 mg/Maus pro Tag (Blutspiegel ca. 1o µg/ml).

Vorversuche von SEIPELT und Mitarb. hatten ergeben, daß ein bakteriostatisch wirksamer Otesolut-Blutspiegel nach intramuskulärer Injektion über 12 - 16 Stunden im Blut nachweisbar war.
Dies erlaubte, zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden eine Injektion vorzunehmen.

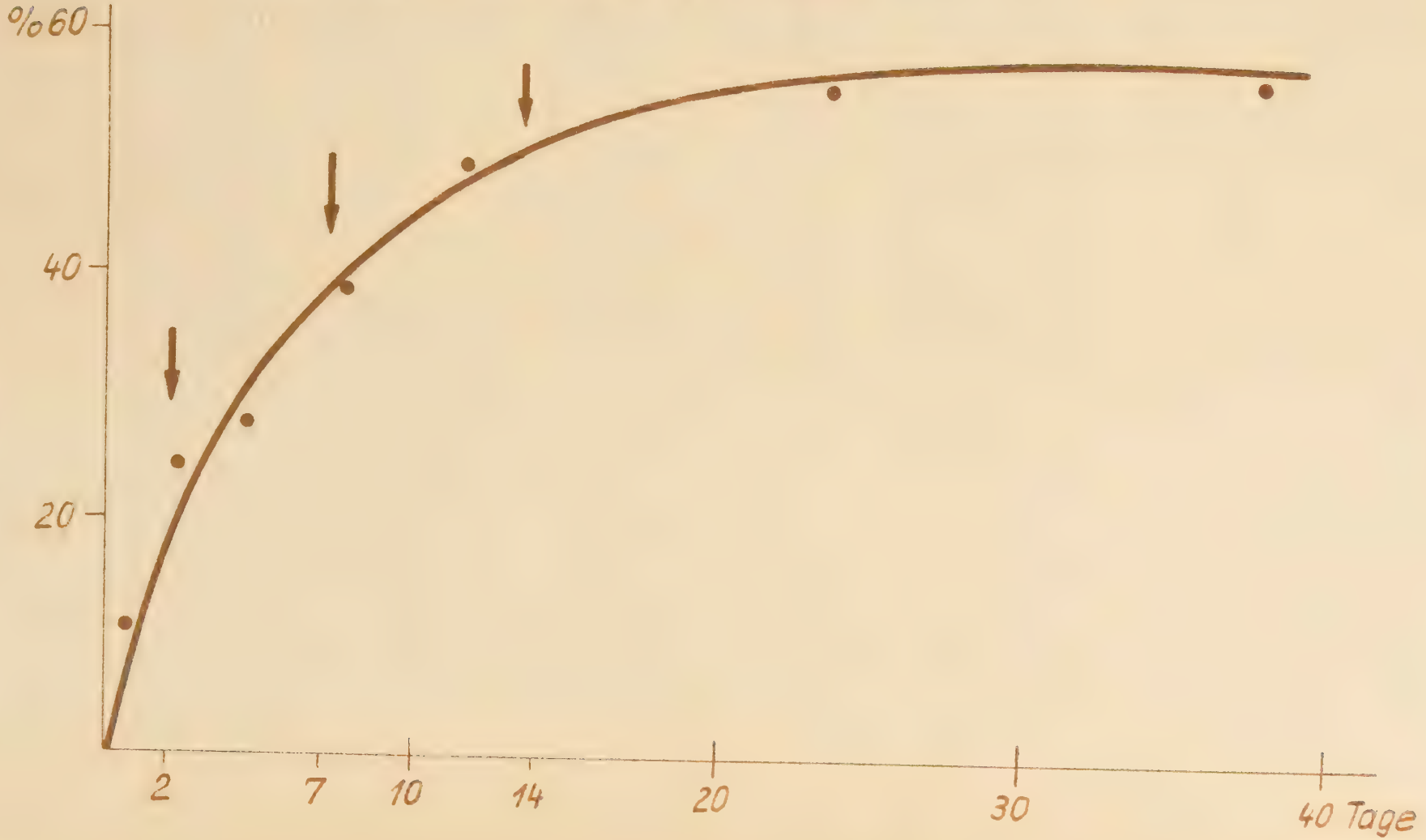
2.3.2. Untersuchungstermine

Es war unser Ziel, vor allem den Anfang der Hypertrophie nach unilateraler Nephrektomie zu erfassen, in dem die hypertrophischen Vorgänge am intensivsten sind.
Den Hauptanteil des kompensatorischen Nierenwachstums findet man innerhalb der ersten zwanzig Tage (vgl. Abb. 6, Seite 36, die Pfeile beziehen sich nicht auf unsere Arbeit).

Auf Grund der Tatsache, daß die noch danach stattfindende Organvergrößerung, etwa bis zum 4o. Tag, äußerst gering ist, hielten wir es für vertretbar, unsere Untersuchungen nicht über den 21. Tag auszudehnen, falls durch die Beobachtung der Phase der stärksten Hypertrophie eindeutige Aussagen gemacht werden können.

Bei der Festlegung unserer Untersuchungstermine ließen wir uns von den Untersuchungen von FRANCK (122), KESSNER und THOMAS (2oo), MÜLLER und MAURER (275), BURY und Mitarb. (71) sowie ROSEN und COLE (332) leiten.
Danach sollte das Maximum der mitotischen Zellvermehrung erfaßt werden, d. h. es mußte der erste Untersuchungstermin auf den zweiten Tag nach der Nephrektomie gelegt werden. Die anschließenden Untersuchungstermine sollten ebenfalls noch in der Periode des steilen Gewichtsanstieges der Restniere liegen.

Prozentuale Gewichtszunahme der solitären Niere nach Nephrektomie des Partnerorgans (modifiziert nach FOX und WAHMAN)



Wir wählten somit folgende Untersuchungstermine:

Für die Untersuchungen mit Chloramphenicol bzw. leerer Kapsel
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 9 Tage nach der Nephrektomie.

Für die Untersuchungen mit Oxytetracyclin bzw. physiologischer Kochsalzlösung
1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 14, 17 und 21 Tage nach der Nephrektomie.

Von jeder Untersuchungsgruppe wurden zwei Tiere für die Auswertung verwendet, sowie zusätzlich zwei völlig unbehandelte Tiere als weitere Kontrolltiere.
Die Tiere wurden zeitlich gestaffelt operiert, so daß für alle Tiere der Tötungstag zusammenfiel.

2,4. Versuchungsdurchführung

2.4.1. Haltung der Tiere und Auswahl der Niere

Sämtliche Tiere wurden unter den gleichen Bedingungen gehalten. Bei einer Zimmertemperatur von 22 - 25 °C bestand ihre Nahrung aus Pellets folgender Rezeptur:

31 % Weizen	4 % Futterhefe
3o % Mais	3 % Grießmehl
1o % Weizenmehl	3 % Mineralstoffgemisch
8 % Fischmehl	2 % Kuhmilchpulver
8 % Erdnußkernpulver	1 % Vitamingemisch

Wasser stand den Tieren in beliebiger Menge zur Verfügung.

Für die Nephrektomie wählten wir die rechte Niere aus. Da sie etwas größer als die linke Niere ist, konnte mit einem höheren Hypertrophiestimulus gerechnet werden.

Nach JOHNSON und AMENDOLA (191) und anderen (155, 183, 332) beträgt der Gewichtsunterschied zwar nur 4 %, dagegen enthalten die Tubuluszellen der rechten Niere aber etwa 1o % mehr Mitochondrien als die der linken Niere.

Wir nahmen dabei in Kauf, daß auf der rechten Seite die topographischen Verhältnisse etwas ungünstiger sind und daß die Trennung der Nebenniere von der Niere rechts schwieriger ist, da links die Nebenniere leicht abgesetzt liegt.

2.4.2. Operationsarten

Für unsere Operationen benötigen wir folgende Materialien:

1. 2 Scheren
2. 2 Pinzetten
3. 2 Nadelhalter
4. 2 HALSTEDT-Klemmen
5. Operationsnadeln
6. 2 Skalpelle
7. Tupfer, Fließpapierunterlagen
8. 1 Briefwaage
9. diverse Plastikbehälter
1o. Nahtmaterial:
    a) Sterilkatgut Traumafil DAB 7, Fadendicke oo
       (VEB Catgut Markneukirchen)
    b) Vollsynthetisches Chirurgisches Nahtmaterial (Seide)
       "Original Hartung", Stärke ooo
       (J. & E. Hartung, 91114 Markersdorf/Chemnitztal)
    c) Dederonfaden, Stärke o
11. Physiologische Kochsalzlösung DAB 7
12. Propanol DAB 7
13. Äther DAB 7
14. Zur Kennzeichnung der Tiere: Pikrinsäure (gelb)
    Methylenblau (blau)
    Fuchsinsäure (rot)

Der Operationsablauf gestaltete sich im einzelnen wie folgt:

Nephrektomie

1. Wiegen der Tiere
2. Äthernarkose
3. Enthaarung der Operationsstelle und Behandlung mit Propanol
4. paravertebraler Rippenbogenrandschnitt rechts
5. Hervorluxieren der Niere
6. Abklemmen des ganzen Gefäß-Ureter-Stiels unter Schonung der Nebenniere
7. Unterbinden desselben (Nahtmaterial c)
8. Abtragen der rechten Niere
9. fortlaufende Naht von Peritoneum, Fascie und Muskulatur (Nahtmaterial a)
10. fortlaufende Naht als Verschluß der Haut (Nahtmaterial b)
11. Kennzeichnung der Tiere nach Schema.

Im Durchschnitt dauerten solche Operationen 12 Minuten. Die Tiere erholten sich rasch und bewegten sich nach etwa 2o Minuten völlig unauffällig.
Die technischen Nachteile der Äthernarkose gegenüber einer Injektionsnarkose nahmen wir in Kauf. Zwar verändert sich die Narkosetiefe durch das kontinuierliche Einatmen des Äthers ständig, aber die direkte Stoffwechselbeeinflussung ist sehr gering.

Scheinoperation

Bei der Scheinoperation sollten durch die Eröffnung der Bauchhöhle bei den Kontrolltieren die allgemeinen Stressbedingungen (Corticosteroidausschüttung etc.) vergleichbar sein.

KLINGE (2o2) wies nach, daß schon eine Verletzung des Bauchfells zu einem geringen Anstieg der Mitosen in

der Niere führt, der in seinem Ausmaß etwa die Hälfte der Zellteilungsrate nach der Nephrektomie erreicht. Ob er nicht etwa durch eine Mitoseverlangsamung vorgetäuscht wird (376), bleibt dahingestellt.
Die Nephrektomie wurde bis zum Aufsuchen der Niere nachgeahmt. Die Niere selbst wurde nicht berührt und die Wunde wie oben beschrieben wieder verschlossen. Das Peritoneum wurde in gleicher Länge wie bei der Nephrektomie durchtrennt.

Kapselimplantation

1. Wiegen des Tieres
2. Äthernarkose
3. Enthaarung des Operationsfeldes über der linken Flanke und Behandlung mit Propanol
4. Legen eines etwa 2,5 cm langen Schnittes 7 mm von der Wirbelsäule entfernt und parallel zu ihr
5. Stumpfes Lösen der Cutis mit der Subcutis abdomenwärts
6. Hineinschieben der vorher durch Vollelektrolytlösung benetzten Kapsel in die entstandene Tasche
7. Verschluß des Schnittes fortlaufend (Nahtmaterial b), (vgl. auch Abb. 7, Seite 41).

Diese Operation dauerte im Durchschnitt 5 Minuten.
Um zur Zeit der Nephrektomie bereits einen wirksamen Spiegel des betreffenden Antibioticums zu haben, wodurch alle Vorgänge der Hypertrophie schon unter dem Einfluß des Pharmakons ablaufen, nahmen wir die erste Injektion der Antibiotica vier Stunden, die Implantation der Chloramphenicol-Kapsel einen Tag vor der Nephrektomie vor.

Nach jeder Operation wurden die Tiere je nach Untersuchungsgruppe und Untersuchungstermin nach einem Schema gekennzeichnet (siehe Abb. 8, Seite 42).

Abbildung 7

Eine Maus mit implantierter Kunststoffkapsel nach der Operation.

zu Abbildung 8 Seite 42:

Kennzeichnung der Versuchstiere.
Um die Lebensdauer der Versuchstiere zu erkennen, wurden die Tiere nach dem folgenden Schema auf dem Rücken gekennzeichnet.
Wir verwandten die Farben gelb (Pikrinsäure), blau (Methylenblau) und rot (Fuchsinsäure).

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

2.4.3. Das Prinzip der Autoradiographie

Die Autoradiographie wurde erstmals 1904 von LONDON (235) und 1924 von LACASSAGNE und LATTES (218) zum Nachweis natürlicher radioaktiver Isotope angewandt. Sie greift zurück auf die Entdeckung von BECQUEREL, 1896 (32), der feststellte, daß von Uran ausgesandte radioaktive Strahlung Filme zu belichten vermag. Ihre Bedeutung als biologische Untersuchungsmethode wurde aber erst 1946 von LEBLOND und BELANGER (225) und 1947 von PELC (303) richtig erkannt, die den Einbau von ^{32}P und ^{131}J in verschiedene tierische Gewebe untersuchten.

Ausführliche Beschreibungen der Autoradiographie sind in den zusammenfassenden Darstellungen von BOYD, 1955 (49), NIKLAS und MAURER, 1955 (280), TAYLOR, 1956 (393), HARBERS, 1958 (156), FICQ, 1959 (112, 113), OEHLERT, 1968 (288) und SCHULTZE, 1968 (353) zu finden.

Die Autoradiographie ist eine Selbstdarstellung von strahlender Substanz auf einer photographischen Platte. Sie stellt eine Kombination von herkömmlicher Photographie und der Schwärzung einer photosensiblen Schicht durch ionisierende Strahlen dar. Ist die strahlende Substanz an eine Gewebsstruktur gebunden, kann diese durch die Strahlung kenntlich gemacht werden.

Über einen Gewebsschnitt wird ein sehr dünner, vorgefertigter Film oder eine flüssige Photoemulsion gebracht. In ihr werden während einer bestimmten Expositionszeit unter der Einwirkung der beim radioaktiven Zerfall freiwerdenden α- oder β-Partikel beziehungsweise der γ-Strahlen Silberkörner entwickelbar und nach photographischer Entwicklung und Fixation sichtbar.
Baut nun nach Injektion radioaktiv markierter Substanzen eine Zelle bestimmte Mengen dieser Substanz in ihre Bausteine ein, so stellen diese sich durch die Schwärzung des Filmes (bzw. der Photoemulsion) im Autoradiogramm nach der Emission von Zerfallspartikeln selbst dar (vgl. Schema auf Abb. 9, Seite 44).

Abbildung 9

Schemazeichnung eines Autoradiogramms

Der Pfeil gibt die Blickrichtung bei der Betrachtung durch das Mikroskop an.

Reihenfolge der Schichten von oben nach unten:

Photo-Emulsion
Zwischenschicht
Histologischer Schnitt
Objektträger

Die Anzahl der während der Expositionszeit entstehenden Silberkörner ist abhängig

1. von der Menge der im Gewebsschnitt inkorporierten radioaktiven Substanz,
2. von der Art des verwandten Isotops,
3. von der Empfindlichkeit der verwandten Emulsion und
4. von der Expositionszeit.

Die Lokalisation der im Gewebsschnitt inkorporierten Aktivität ist um so genauer möglich, je geringer die Reichweite und damit die Summe der Streustrahlung der Zerfallspartikel ist. Also wird man mit den radioaktiven Isotopen hinsichtlich der Genauigkeit der Lokalisation die günstigsten Ergebnisse erhalten, die mit besonders geringer Energie zerfallen. Solche Isotope sind ^{35}S, ^{14}C und vor allem ^{3}H (Tritium). Jede Substanz, die mit einem dieser Isotope markiert ist und in fällbarer Form in bestimmte Gewebs- oder Zellbestandteile eingebaut wird, kann man mittels der Histoautoradiographie nachweisen. Das Auflösungsvermögen der histoautoradiographischen Methode mit tritiummarkierter Substanz kommt dem optischen Auflösungsvermögen außerordentlich nahe (etwa 1 - 2 µ). Das bedeutet, daß zwei in einer Entfernung von 1 - 2 µ aneinanderliegende punktförmige Strahlenquellen bei einer mikroskopischen Untersuchung des Autoradiogramms noch als getrennte Punkte nachweisbar sind. Zum Beispiel ist im Zellkern eine unterschiedliche Markierung des Nucleoluszentrums und des Nucleolusrandes noch sicher nachweisbar.

Als bester Beweis für das außerordentlich gute Auflösungsvermögen der Histoautoradiogramme mit tritiierten Substanzen wird die Tatsache angegeben, daß auch am Ultradünnschnitt im Elektronenmikroskop ein autoradiographischer Aktivitätsnachweis möglich ist.

Die Technik der Herstellung eines Autoradiogramms beginnt mit der F i x i e r u n g der zu verschiedenen Zeiten nach Injektion von radioaktiv markierten Substanzen entnommenen Gewebsproben (Formalin + Trichloressigsäure, 4 % Formalin; 0,5 % Trichloressigsäure; neutrales 4 %iges Formalin; BOUINsche Lösung; Methylalkohol).

Nach der Einbettung in Paraffin werden 5 µm dicke Gewebsschnitte hergestellt, die auf Objektträgern aufgezogen werden. Bei dunklem Rotlicht erfolgt nach Entparaffinierung in Xylol und Aqua dest sowie Spülen und Trocknen die Herstellung von Autoradiogrammen durch Überziehen des Gewebsschnittes mit einer bei 40°C verflüssigten Fotoemulsion (K_5, K_6 von Wolfen).
Nach verschieden langen Entwicklungszeiten, abhängig von der applizierten Aktivitätsdosis und der Empfindlichkeit der Emulsion, werden die Autoradiogramme photographisch entwickelt und fixiert. Anschließend erfolgt die Färbung der histologischen Präparate durch die Filmschicht hindurch.

Bei der Betrachtung eines derartig gefärbten Autoradiogramms erkennt man nun die in üblicherweise gefärbten Gewebs- und Zellstrukturen, über denen die photographischen Silberkörner in der Emulsion liegen. Die Abbildungen 1o bis 14 zeigen photographische Bilder von Autoradiogrammen, die für unsere Arbeit angefertigt wurden.

Abbildung 1o
Bild eines Autoradiogramms. Markierte Tubuluszellen in der Nierenrinde; weiße Maus. Vergrößerung 48o : 1.

Abbildung 11
Bild eines Autoradiogramms. Markierte Tubuluszellen in der Nierenrinde; weiße Maus. Vergrößerung 64o : 1.

Abbildung 12
Bild eines Autoradiogramms. Markierte Tubuluszellen im Nierenmark; weiße Maus. Vergrößerung 48o : 1.

Abbildung 13

Bild eines Autoradiogramms. Rechts oben markierte Mesangiumzelle der BOWMANschen Kapsel in der Nierenrinde; weiße Maus. Vergrößerung 480 : 1.

Abbildung 14

Bild eines Autoradiogramms. Rechts unten markierte Deckepithelzelle der BOWMANschen Kapsel in der Nierenrinde; weiße Maus. Vergrößerung 480 : 1.

Die Anwendung der autoradiographischen Methode ermöglichte auch in den Untersuchungen zum DNS-Stoffwechsel große Fortschritte. Besonders aufschlußreich waren autoradiographische Untersuchungen unter Verwendung radioaktiv markierten Thymidins, eines Nucleosids, welches ausschließlich bei der DNS-Neubildung verwandt und eingebaut wird. Zunächst konnte durch derartige Untersuchungen nachgewiesen werden, daß die DNS des Zellkerns während des größten Teils der Interphase keinerlei Umsatzvorgängen unterliegt. Die Neubildung der DNS, d. h. die Chromosomenverdopplung vor einer nachfolgenden Mitose oder Polyploidisierung, findet während der Interphase statt (genauer: in der zwischen der G_1- und G_2-Phase liegenden S-Phase) und benötigt bei fast allen bisher untersuchten Zellarten von Pflanzen, Tieren und auch des Menschen einen Zeitraum von 5 - 8 Stunden.

Da nach der mitotischen Teilung mit Thymidin markierter Zellen die Radioaktivität zu gleichen Teilen auf die Tochterzellen übertragen wird, war es möglich, diese Zellen in ihrem weiteren Leben zu verfolgen (287).

Das nicht in die Zellen eingebaute Thymidin wird sehr schnell zu Thymin abgebaut (114), welches sich im ARG nicht mehr darstellt. Entsprechend dem in der Leber stattfindenden (312) raschen Abbau des injizierten Thymidins kann der in die DNS eingebaute Anteil nur gering sein (163, 168, 219), wobei dieser Einbau ebenfalls schnell erfolgt (338, 372).

Der Markierungs-Index (= Zahl der markierten Zellen zur Gesamtzahl der entsprechenden Zellpopulation in Prozent) ist ein guter Parameter zur Bestimmung der DNS-Synthesezeit. Er soll 8 - 15 mal größer sein als der Mitose-Index (91, 283, 354, 374).

2.4.4. Applikation der Aktivität - Tötung der Tiere - Auswertung der Autoradiogramme

Laut Plan der Untersuchungstermine erhielten

- je zwei einseitig nephrektomierte, mit Chloramphenicol behandelte bzw. einseitig nephrektomierte und mit einer leeren Kapsel versehene Tiere 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 9 Tage nach der Nephrektomie,
- je zwei einseitig nephrektomierte, mit Oxytetracyclin behandelte bzw. einseitig nephrektomierte, mit physiologischer Kochsalzlösung behandelte Mäuse 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 14, 17 und 21 Tage nach der Nephrektomie und
- je zwei scheinoperierte Tiere mit und ohne Antibioticum einen Tag und zwei Tage nach der Eröffnung des Abdomens

^{3}H-Thymidin (Thymidin-6-^{3}H; 2 µCi/g Körpergewicht; spezifische Aktivität 2o,4 Ci/mMOL; Institut für Forschung, Herstellung und Anwendung der Radioisotope Prag/CSSR) intraperitoneal appliziert.

Da die Mäuse zeitlich gestaffelt operiert worden waren, erhielten alle Tiere den radioaktiven Stoffwechsel-Vorläufer zum gleichen Zeitpunkt i. p. injiziert. Parallel dazu erfolgte die Radioaktivitätsgabe der beiden unbehandelten Kontrolltiere. Die radioaktive Versuchszeit betrug 6o Minuten. Nach 4o Minuten ist das radioaktive Thymidin aus dem Blut eliminiert, "überschüssiges" Thymidin wird auf normalem Weg (zu α - Aminoisobutyrat) abgebaut.

Die Tötung erfolgte durch Wirbelluxation, der sich die sofortige Entnahme der Nieren anschloß.

Nach 24stündiger Fixierung der Organe in 1o %igem neutralem Formalin folgte die Einbettung in Paraffin. Von jedem Block wurden 12 Schnitte von 3 - 5 µm Dicke, d. h. 3 Stufen zu je 4 Schnitten, zur Herstellung von Autoradiogrammen verwandt. Es wurde die Emulsion K_6 ORWO (Wolfen) benutzt.

Die Expositionszeit betrug 14 Tage (vgl Zeitschema auf Abb. 15, Seite 51).

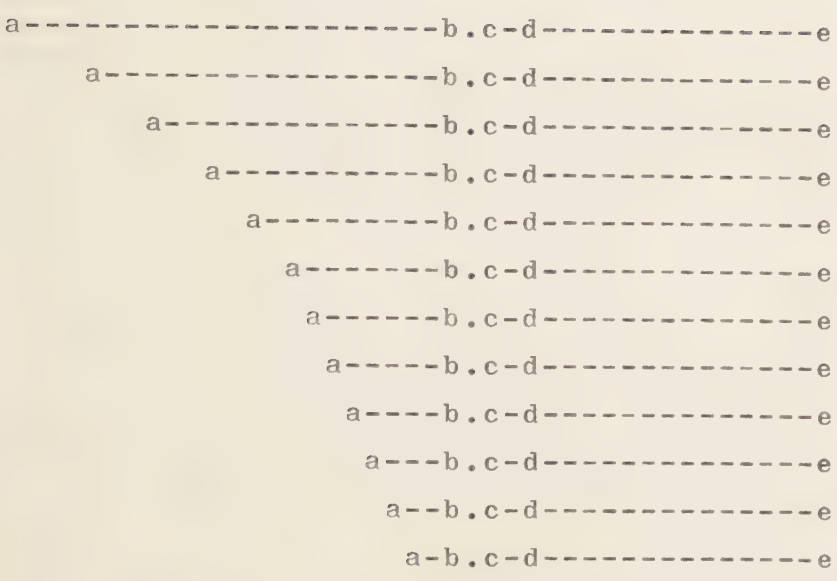


Abbildung 15

Zeitschema der Versuchsdurchführung

Zeichenerklärung:

a - Zeitpunkt der Nephrektomie. Gleichzeitig Beginn der Verabreichung von Oxytetracyclin und Chloramphenicol (die Implantation der Chloramphenicol-Kapsel erfolgt bereits einen Tag früher)

b - Zeitpunkt der Applikation des ^{3}H-Thymidins

c - Tötung der Versuchstiere, Entnahme der Nieren und Einlegen derselben in Formalin

d - Ende der Fixierung, Beginn der Expositionszeit

e - Ende der Expositionszeit. Photographische Entwicklung und Fertigstellung des Autoradiogramms

Ein Strich (-) bedeutet einen Tag, der Punkt (.) 6o min.

Wir ermittelten die Anzahl der DNS-synthetisierenden Tubulus- und Bindegewebszellen, nach Nierenrinde und Nierenmark getrennt, sowie die Zahl der markierten Mesenchymzellen der Glomerula und der BOWMANschen Kapsel.
Außerdem wurde die Zahl der Mitosen der einzelnen Zellpopulationen in jeweils 2ooo ausgezählten Zellen pro Niere festgestellt.

Zum Schluß errechneten wir die ^{3}H-Thymidin-Indices und die Quotienten aus markierten Zellen und Mitosen.

Die Zählung der markierten Zellen erfolgte mittels eines in das Okular (PK 16 X) eingesetzten Okularzählnetzes und dem Objektiv Planachromat 16o/o,17 (Mikroskop ZEISS, Jena).
Zur Auszählung wurden sämtliche Zellen der Nierenrinde bzw. des Nierenmarks herangezogen.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Auszählung der ^{3}H-Thymidin-Indices der einzelnen Versuchsgruppen sind den Tabellen 2 bis 1o am Ende der Arbeit zu entnehmen.
In den Abbildungen 16 bis 23 (ebenfalls am Ende der Arbeit) sind die Indices graphisch dargestellt, getrennt nach Nierenrinde und Nierenmark.
In der Nierenrinde wurden die markierten Tubuluszellen, Bindegewebszellen und Mesenchymzellen der Glomerula getrennt ausgezählt, im Nierenmark die beiden ersteren.
Die einzelnen Abbildungen zeigen die ^{3}H-Thymidin-Indices von mit leeren Kapseln versehenen nephrektomierten Tieren (Nierenrinde = Abb. 16, Nierenmark = Abb. 17), von mit Chloramphenicol behandelten nephrektomierten Tieren (Rinde = Abb. 18, Mark = Abb. 19), von mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten nephrektomierten Tieren (Rinde = Abb. 2o, Mark = Abb. 21) und von mit Oxytetracyclin behandelten nephrektomierten Tieren (Rinde = Abb. 22, Mark = Abb. 23).
Die Abbildungen 24 bis 31 sollen den Vergleich unbehandelte - mit einem Antibioticum behandelte Versuchstiere jeweils für eine Zellart (Nierenrinde und -mark getrennt) veranschaulichen.

3.1. Nichtnephrektomierte Versuchstiere

Betrachten wir zunächst die scheinoperierten bzw. unbehandelten Kontrolltiere.
Die Mittelwerte $\bar{x}$ der ^{3}H-Thymidin-Indices von Rinde und Mark betragen für die Tubuluszellen o,42 % (Standardabweichung s = o,o88 %), für die interstitiellen Bindegewebszellen o,4o % (s = o,111 %).
Für die Mesangiumzellen der Glomerula in der Rinde lag der Mittelwert $\bar{x}$ bei o,3o % (s = o,122 %).

Die Höhe der Markierungsindices wurde bei den scheinoperierten Versuchstieren, bei denen keine Nierenhypertrophie stattfand, durch die Gabe von Chloramphenicol oder Oxytetracyclin nicht beeinflußt, desgleichen bei den nicht operierten Kontrolltieren.

3.2. Die Gruppe der nephrektomierten Versuchstiere

Auf den ersten Blick fallen die charakteristischen Maxima der Kurven der Markierungsindices auf (vgl. Abb. 16 bis 23). Bei allen nicht mit einem Antibioticum behandelten Tieren finden wir das Synthesemaximum am zweiten postoperativen Tag.

3.2.1. Nierenrinde

In der Nierenrinde ist der ^{3}H-Thymidin-Index in der Regel am höchsten bei den Tubuluszellen der Haupt- und Mittelstücke. Die entsprechenden Werte der Bindegewebszellen liegen etwa um 1bis 1,5 % niedriger (vgl. Abb. 16 und 2o). Die Indices der Mesenchymzellen der Glomerula zeigen im wesentlichen die gleiche Bewegungstendenz, das Maximum der Indices erreicht ca. 1,5 - 2 %.

3.2.2. Nierenmark

Im Nierenmark sind die Indexkurven von Tubulus- und Bindegewebszellen annähernd gleich, oft ist der ^{3}H-Thymidin-Index der Bindegewebszellen sogar etwas höher (vgl. Abb. 17 und 21).

Vergleicht man die entsprechenden Kurven von Nierenrinde und Nierenmark, so sind die Markierungsindices vor allem der Tubuluszellen in der Rinde höher als im Mark (vgl. Abb. 16, 17, 2o und 21).

3.2.3. Antibioticumbehandelte Versuchstiere

Man bemerkt, daß diese Antibiotica teilweise ein Absinken der Markierungsgipfel, also der Maxima der DNS-Neubildung, hervorrufen. Am stärksten sind die Tubuluszellen betroffen. Weiterhin findet man eine charakteristische Verschiebung der Synthesegipfel:
Sie befinden sich für die Tubulus-, Bindegewebs- und Mesangiumzellen der Glomerula in der Nierenrinde am vierten postoperativen Tag. Im Nierenmark finden wir die Synthesemaxima sogar noch später, für die Tubuluszellen liegen sie zwischen dem 5. und 7. postoperativen Tag und für die Bindegewebszellen am 5. postoperativen Tag (vgl. Abb. 16 bis 23).
21 Tage nach der Nephrektomie ist der Prozentsatz an markierten Zellen bei den OTC-behandelten Tieren höher als bei den nur nephrektomierten Tieren. Diese Tatsache, aber nicht so ausgeprägt, finden wir auch 9 Tage nach der Nephrektomie bei den mit Chloramphenicol behandelten Versuchstieren.

Bei den nur nephrektomierten Versuchstieren liegt der Quotient aus markierten Zellen und Mitosen (= Synthesephase) zwischen den Werten 8,1 und 13,4.
Unter Antibioticagabe liegt er zwischen 8,4 und 12,9.
Atypische Mitosen konnten in keinem der Fälle beobachtet werden.

4. Diskussion

Nach einer erfolgten Nephrektomie vermag die Restniere eine große kompensatorische Mehrleistung zu vollbringen. Man kann mit einer Zunahme des Restnierengewichtes bis maximal 7o - 8o % des alters- und entwicklungsgerechten Gesamtnierengewichtes rechnen. Dies gilt sowohl für die einzelnen Versuchstiere wie auch für den Menschen.

Der Einfluß von Chloramphenicol und Oxytetracyclin auf das kompensatorische Nierenwachstum hinsichtlich der Zellteilungsrate ist in der Literatur bisher nicht beschrieben.

Folgende Möglichkeiten des Eingreifens der beiden Antibiotica in die Hypertrophievorgänge der solitären Niere kommen in Frage:

1. Hemmung der mitotischen Zellteilung.
2. Blockade der Zellhypertrophievorgänge, da sie im wesentlichen eine Vermehrung der Eiweißsubstanzen der hypertrophierenden Organbausteine bedeuten.
3. Bei der integrierenden Rolle des Immunsystems für die Hypertrophieregulation müßte sowohl durch eine Hemmung der Bildung des Mitosekontrollproteins (MCP), als auch durch eine Unterdrückung der Proliferation immunkompetenter, für die Nierenhypertrophie zuständiger Zellclones eine Beeinträchtigung des Anpassungswachstums resultieren.

Die Eiweißverhältnisse im Nierenparenchym waren nicht Gegenstand unserer Untersuchungen. Vielmehr beobachteten wir die Zellteilungshemmung als Ausdruck der Antibioticawirkung.

Sehr eindrucksvoll zeigte sich die Wirkung von Chloramphenicol und Oxytetracyclin bei unseren Ergebnissen in einer Verschiebung der Zellsynthesegipfel vom zweiten postoperativen Tag auf den vierten postoperativen Tag (in der Nierenrinde) oder sogar auf den fünften bis siebenten postoperativen Tag (im Nierenmark).

Jeder Punkt unserer Kurven entspricht einer Momentaufnahme aller zu diesem Zeitpunkt im betreffenden Nierengewebsschnitt vorhandenen DNS-synthetisierenden Zellkerne.
Wir nehmen an, daß die Verschiebung der Synthesegipfel auf einen späteren Zeitpunkt eine echte zeitliche Verzögerung des Beginns des Hypertrophiewachstums darstellt.
Über die Art und Weise dieser zeitlichen Verzögerung können wir nur Vermutungen anstellen. Sollten die beiden Antibiotica auf die Mitosedauer im Sinne einer Verlangsamung einwirken, dann wäre die Maximumverschiebung das Resultat einer gleichen Anzahl mitosevorbereitender Zellen, die angehäuft erscheinen, da man durch die Thymidinaufnahme von mehr Zellen im gleichen mitosevorbereitenden Stadium (längere Mitosedauer!) entsprechend mehr Zellkerne erfaßt.

Wahrscheinlicher ist aber nach unserer Meinung das <u>spätere</u> Einsetzen der Mitosemaxima durch die Antibioticawirkung, da wir die Mitoseindices nicht verändert vorfanden.
Bei unseren Versuchstieren setzt sich also auch nach Einwirkung recht massiver Dosen Chloramphenicol bzw. Oxytetracyclin ein Mitosegipfel als Ausdruck der Nierenhypertrophie durch, wenn auch, im Vergleich zu den Kontrolltieren ohne Antibioticawirkung, zeitlich verzögert, in unseren Versuchen um zwei bis drei Tage (vgl. Abb. 24 bis 31).

SEIPELT und LE NAM TRA, 1973 (357) untersuchten die Eiweißverhältnisse während der kompensatorischen Nierenhypertrophie beim gleichen Versuchstier. Sie führten außerdem eine Messung der Restnierenfeucht- und Trockengewichte nach unilateraler Nephrektomie bei Gabe von Chloramphenicol und Oxytetracyclin in gleichen Dosen wie wir durch.
Unter Antibioticaeinwirkung behielten die Restnieren etwa ihr Gewicht, obwohl eine pharmakonbedingte Körpergewichtsabnahme deutlich wurde. Bei Kontrolltieren, die nicht unter Pharmakoneinwirkung standen, war ein Nierengewichtszuwachs zu finden, während bei nicht nephrektomierten, aber antibioticumbehandelten Tieren das Nierengewicht wie das Kör-

pergewicht abnahm. Eine Beeinträchtigung des Ergebnisses durch Ödembildung in den Nierengeweben wurde ausgeschlossen.

Bei unseren Versuchen hingegen zeigte sich nicht nur ein Gleichbleiben zur Zellteilungsrate, sondern sogar ein Anwachsen, trotz der katabolen Antibioticumwirkung.

HARTMAN und Mitarb. (157) beobachteten die Zellvermehrung von γ-globulin produzierenden Myelomzellen der Maus. Unter Chloramphenicol-Einwirkung (50 µg/ml) kam es zu einer signifikanten Hemmung der Zellvermehrung.

Wir fanden nach Antibioticumgabe keine eindeutige Abnahme der Zellvermehrung. Die absoluten Werte der Markierungsgipfel waren allerdings ebenfalls etwas niedriger als bei den nicht mit einem Antibioticum behandelten Kontrolltieren.
Nach den Markierungsmaxima sahen wir ein erst etwas rascheres, dann allmähliches Absinken der Markierungskurven. Man hat sogar den Eindruck, daß diese Vorgänge durch die verwendeten Pharmaka protrahiert verlaufen.

Alles in allem steht bei unseren Versuchen nicht eine absolute Hemmung der Zellvermehrung im Vordergrund, sondern eine zeitliche Verzögerung ihres Einsetzens (und evtl. Verlaufs).

Nach BURCH, BURWELL und ROWELL (65) soll das Lymphoidzellsystem im Rahmen seiner immunologischen Aufgaben auch die Nierenhypertrophie steuern (Theorie der immunologischen Wachstumsstimulation).

Da eine unspezifische Unterdrückung einer Immunantwort (Immunsuppression) bekanntlicherweise u. a. auch durch die verwendeten Antibiotica erzielt werden kann, wäre nach der Theorie der immunologischen Wachstumsstimulation eine deutliche Mitosehemmung zu erwarten.
SEIPELT und LE NAM TRA (357) fanden unter Oxytetracyclin- bzw. Chloramphenicol-Beeinflussung (gleiche Versuchsbedingungen wie wir) nach 14 Tagen eine Verringerung des Milzgewichtes auf etwa ein Viertel (!) des Ausgangswertes. Offenbar wird also das Immunsystem deutlich beeinflußt.

Trotz massiver Antibiotica-Einwirkung best tigte sich bei unserer Arbeit eine schwerwiegende Zellhyperplasiehemmung nicht.
Wenn das Lymphoidzellsystem an der Nierenhypertrophiestimulation beteiligt ist, so kann (ohne daß wir nach unseren Versuchen etwas über das Allgemeinverhalten des Immunsystems aussagen können) durch seine Beeinflussung, wie sie nach den Befunden von SEIPELT und LE NAM TRA anzunehmen ist, keine deutliche Mitosehemmung in der hypertrophierenden Niere wirksam werden.

Wie oben schon erwähnt, waren eindeutig bei allen Kurven nur die absoluten Werte der Mitosemaxima nach Antibiotica-Einfluß im Vergleich zu den Werten bei den Kontrolltieren erniedrigt (ca. um ein Viertel bis ein Fünftel bei den Tubuluszellen und ca. um ein Achtel bei den Bindegewebszellen).

Wir können also sagen, daß bei unseren Versuchen mit der weißen Maus trotz Einwirkung massiver Dosen der Antibiotica Chloramphenicol bzw. Oxytetracyclin eine kompensatorische Nierenparenchymzellhyperplasie nach unilateraler Nephrektomie stattgefunden hat, wenn auch zeitlich um zwei bis drei Tage später einsetzend, im Vergleich zu Kontrolltieren ohne Antibioticumbehandlung.
Eine eindeutige Suppression der Zellproliferation konnten wir nur in der Nierenrinde beobachten, nicht aber im Nierenmark.
Eine Mitosedepression, die im Ausmaß mit der bekannten Knochenmarkdepression vergleichbar wäre, zeigte sich nicht.

Für den Menschen sind wir bisher auf den Analogieschluß angewiesen. Wenn wir mit ähnlichen Hypertrophievorgängen wie bei der Maus rechnen, können wir auch beim Menschen eine antibioticabedingte Verzögerung des Einsetzens (und des Verlaufs) der kompensatorischen Hypertrophie erwarten.

Für die Antibioticabehandlung z. B. von Kindern, bei denen eine Nephrektomie unvermeidbar war, ist es doch recht wichtig zu wissen, daß durch die Antibioticumwirkungen

keine schwerwiegende Hemmung der Nierenhypertrophie zu befürchten ist.

Ähnlich wie die Niere werden sicherlich auch andere im kompensatorischen Wachstum befindliche bzw. schnell proliferierende Organe oder Organteile auf die Antibioticum-Therapie reagieren.

Einige interessante Fragen ergeben sich unmittelbar aus unserer Arbeit. Eine simultane Untersuchung über die Zellhyperplasie- und -hypertrophievorgänge unter Antibioticum-Einfluß gäbe Aufschluß über das Verhältnis der Hemmung dieser beiden Nierenhypertrophieanteile.
Weiterhin könnte man eine Hemmung des Immunsystems mit einer Mitosehemmung korrelieren, um konkrete Aussagen über die vermutete direkte Beziehung zueinander zu erhalten.

5. Zusammenfassung

In Versuchen mit 2o g schweren weißen Mäusen wurde mit Hilfe der Autoradiographie die kompensatorische Nierenhypertrophie der Restniere nach einseitiger Nephrektomie unter Einfluß von Chloramphenicol und Oxytetracyclin untersucht.
Es wurden zwei Versuchsreihen gebildet:

1. Versuchsreihe mit Implantation einer selbst hergestellten Chloramphenicol-Kunststoffkapsel (Konzentration im Blut 25 µg/ml) und
2. Versuchsreihe mit Otesolut-Depot (zweimal 5o mg/kg/Tag intramuskulär, Konzentration im Blut 1o µg/ml).

Als Untersuchungstermine wurden 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 9 Tage nach der Nephrektomie für die Versuche mit Chloramphenicol sowie 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 14, 17 und 21 Tage nach der Nephrektomie für die Versuche mit Oxytetracyclin gewählt. Die Tiere wurden zeitlich gestaffelt operiert, so daß für alle Tiere der Tötungstag zusammenfiel.
Als Kontrolltiere dienten Mäuse mit intramuskulär applizierter physiologischer Kochsalzlösung bzw. mit einer implantierten leeren Kunststoffkapsel sowie völlig unbehandelte Tiere. Ebenfalls als Vergleichstiere dienten nicht nephrektomierte (scheinoperierte) Tiere mit und ohne Antibioticumbehandlung.
6o Minuten vor der Tötung (Wirbelluxation) erhielten alle Tiere ^{3}H-Thymidin (Thymidin-6-^{3}H; 2 µCi/g Körpergewicht, spezif. Aktivität 2o,4 Ci/mMol) intraperitoneal appliziert.
Nach Entnahme der Nieren folgte die Herstellung von histologischen Schnitten und ihre Verarbeitung zu Autoradiogrammen.
Wir ermittelten die Anzahl der DNS-synthetisierenden Tubulus- und Bindegewebszellen, nach Nierenrinde und Nierenmark getrennt sowie die Zahl der markierten Mesenchymzellen der Glomerula und der BOWMANschen Kapsel.

Außerdem wurde die Anzahl der Mitosen der einzelnen Zellpopulationen in jeweils 2000 ausgewählten Zellen pro Niere festgestellt.
Zum Schluß errechneten wir die ^{3}H-Thymidin-Indices (Markierungs-Indices) und die Quotienten aus markierten Zellen und Mitosen
Wir erhielten folgende Ergebnisse:

1. Chloramphenicol- und Oxytetracyclin-Gaben führten in der nicht hypertrophierenden Niere zu keiner Beeinflussung der Markierungs-Indices. Die Mittelwerte $\bar{x}$ lagen für die Tubulus- und Bindegewebszellen bei o,4 %, für die Mesangiumzellen der Glomerula bei o,3 %.
2. Unter Antibioticumwirkung resultierte bei hypertrophierender Niere eine Verschiebung der Synthesegipfel vom zweiten postoperativen Tag (Tiere ohne Antibioticum) auf den vierten postoperativen Tag (Nierenrinde) bzw. sogar auf den 5. - 7. postoperativen Tag (Nierenmark).
3. Bei den Tubuluszellen beobachteten wir außerdem eine Verringerung der absoluten Indexwerte nach Antibioticumgabe im Bereich der Gipfel.
4. Der Quotient aus markierten Zellen und Mitosen lag sowohl bei den nur nephrektomierten Tieren als auch unter Antibioticumgabe zwischen 8 und 13,5.
   Atypische Mitosen wurden nicht beobachtet.

Wir nehmen an, daß sich in anderen (v. a. schnell proliferierenden) Geweben bei Einwirkung hoher Dosen Chloramphenicol oder Oxytetracyclin auch das kompensatorische Wachstum, wenn auch zeitlich verzögert, durchsetzen wird. Untersuchungen über das Verhältnis von Eiweißsynthese und Nukleinsäuresynthese innerhalb desselben Gewebes sowie über die Beziehung Immunsystem-Mitosehemmung bei Antibioticumwirkung bieten sich an, das vorliegende Thema weiter zu verfolgen.

Tabelle 1

Aufstellung der Versuchsgruppen

Gruppe	Behandlung	
	Nephrektomie	Antibioticum
I	+	+
II	+	ø
III	ø	+
IV	ø	ø

Tabelle 2

^{3}H-Thymidin-Index-Werte mit Oxytetracyclin behandelter Tiere mit unilateraler Nephrektomie

Überlebenszeit (d)	^{3}H-Thymidin-Index (%)				
	Rinde			Mark	
	Tubulus-zellen	Bindegew.-zellen	Mesangium-zellen	Tubulus-zellen	Bindegew.-zellen
1	o,6	1,5	o,4	o,5	o,6
2	o,9	1,6	o,4	o,8	1,3
3	1,5	2,2	o,5	o,8	1,5
4	4,3	3,7	o,8	1,6	2,1
5	3,6	3,o	o,7	1,7	2,7
6	3,o	2,2	o,7	1,8	1,9
7	2,7	2,o	o,6	1,8	1,6
9	2,5	1,8	o,5	1,3	1,7
11	2,3	1,5	o,6	1,4	1,5
14	2,2	1,6	o,4	1,6	1,8
17	1,9	1,3	o,5	1,5	1,5
21	1,6	1,2	o,4	1,1	1,2

Tabelle 3

^{3}H-Thymidin-Index von unilateral nephrektomierten und mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten Versuchstieren.

Überlebenszeit (d)	^{3}H-Thymidin-Index (%)				
	Rinde		Mark		
	Tubuluszellen	Bindegew.-zellen	Mesangiumzellen	Tubuluszellen	Bindegew.-zellen
1	1,8	2,3	o,7	o,5	o,6
2	5,6	4,o	1,6	2,9	3,2
3	4,5	3,6	1,5	2,6	3,o
4	4,4	3,5	1,3	2,5	2,8
5	4,1	2,6	1,2	2,3	2,3
6	3,8	2,4	o,9	1,9	2,2
7	2,8	1,9	o,8	1,8	1,7
9	2,5	1,4	o,9	1,4	1,5
11	2,2	o,9	o,4	1,o	o,8
14	2,o	1,o	o,3	o,9	1,o
17	1,6	o,7	o,3	o,7	o,8
21	o,7	o,8	o,2	o,6	o,7

Tabelle 4

^{3}H-Thymidin-Index von unilateral nephrektomierten und mit Chloramphenicol behandelten Versuchstieren

Überlebenszeit (d)	^{3}H-Thymidin-Index (%)				
	Rinde			Mark	
	Tubuluszellen	Bindegew.-zellen	Mesangiumzellen	Tubuluszellen	Bindeg.-zellen
1	1,8	2,2	o,5	o,5	o,6
2	2,4	2,5	o,6	o,8	1,6
3	2,6	2,6	o,9	1,5	1,8
4	3,7	3,4	1,4	1,8	2,3
5	3,3	3,o	1,2	1,9	3,o
6	3,o	2,7	1,o	1,8	2,7
7	2,8	2,4	o,9	1,8	2,4
9	2,7	2,1	o,8	1,4	1,6

Tabelle 5

^{3}H-Thymidin-Index von unilateral nephrektomierten und mit einer leeren Kapsel versehenen Versuchstieren

Überlebenszeit (d)	^{3}H-Thymidin-Index (%)				
	Rinde			Mark	
	Tubuluszellen	Bindegew.-zellen	Mesangiumzellen	Tubuluszellen	Bindeg.-zellen
1	2,1	2,4	o,6	o,5	o,5
2	5,1	3,7	1,8	3,o	3,4
3	4,2	3,1	1,4	2,5	2,7
4	4,o	3,o	1,5	2,3	2,5
5	3,6	2,5	1,2	2,3	2,1
6	3,7	2,5	1,o	2,2	2,3
7	2,5	2,o	o,9	2,o	1,5
9	2,3	1,6	o,9	1,6	1,5

Tabelle 6

^{3}H-Thymidin-Index von scheinoperierten, mit Oxytetracyclin behandelten Versuchstieren

Überlebenszeit (d)	^{3}H-Thymidin-Index (%)				
	Rinde			Mark	
	Tubuluszellen	Bindegew.-zellen	Mesangiumzellen	Tubuluszellen	Bindeg.-zellen
1	o,4	o,4	o,3	o,3	o,3
2	o,5	o,5	o,2	o,5	o,5

Tabelle 7

^{3}H-Thymidin-Index von scheinoperierten, mit physiologischer Kochsalzlösung behandelter Versuchstiere

Überlebenszeit (d)	^{3}H-Thymidin-Index (%)				
	Rinde			Mark	
	Tubuluszellen	Bindegew.-zellen	Mesangiumzellen	Tubuluszellen	Bindeg.-zellen
1	o,5	o,4	o,2	o,5	o,2
2	o,3	o,2	o,3	o,3	o,3

Tabelle 8

^{3}H-Thymidin-Index von scheinoperierten, mit Chloramphenicol behandelten Versuchstieren

Überlebenszeit (d)	^{3}H-Thymidin-Index (%)				
	Rinde			Mark	
	Tubuluszellen	Bindegew.-zellen	Mesangiumzellen	Tubuluszellen	Bindeg.-zellen
1	o,5	o,6	o,2	o,4	o,4
2	o,4	o,4	o,3	o,3	o,3

Tabelle 9

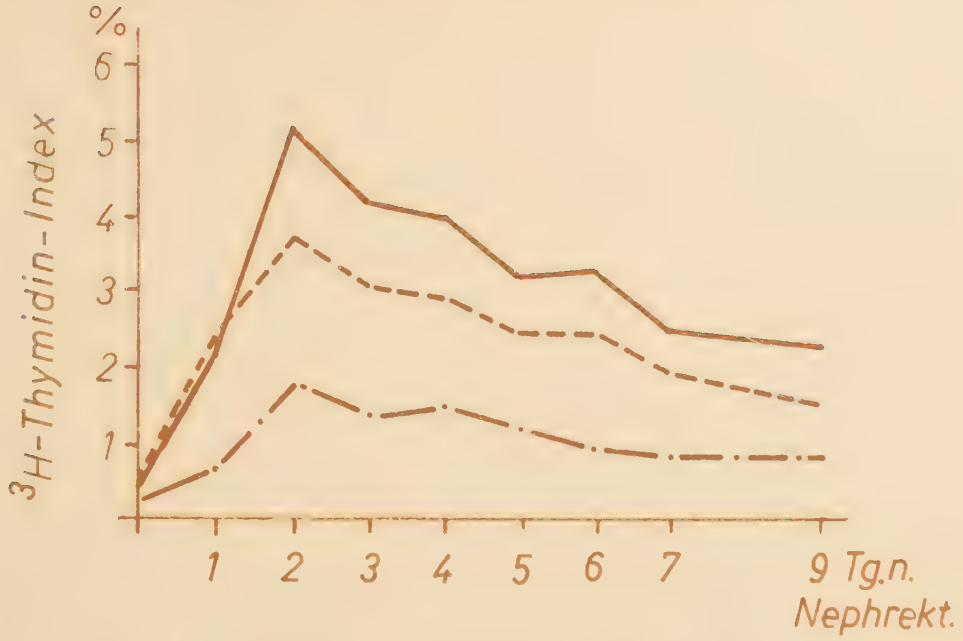
^{3}H-Thymidin-Index von scheinoperierten, mit einer leeren Kapsel versehenen Versuchstieren

Überlebenszeit (d)	^{3}H-Thymidin-Index (%)				
	Rinde			Mark	
	Tubulus-zellen	Bindegew.-zellen	Mesangium-zellen	Tubulus-zellen	Bindeg.-zellen
1	o,5	o,5	o,2	o,5	o,3
2	o,3	o,5	o,5	o,5	o,4

Tabelle 1o

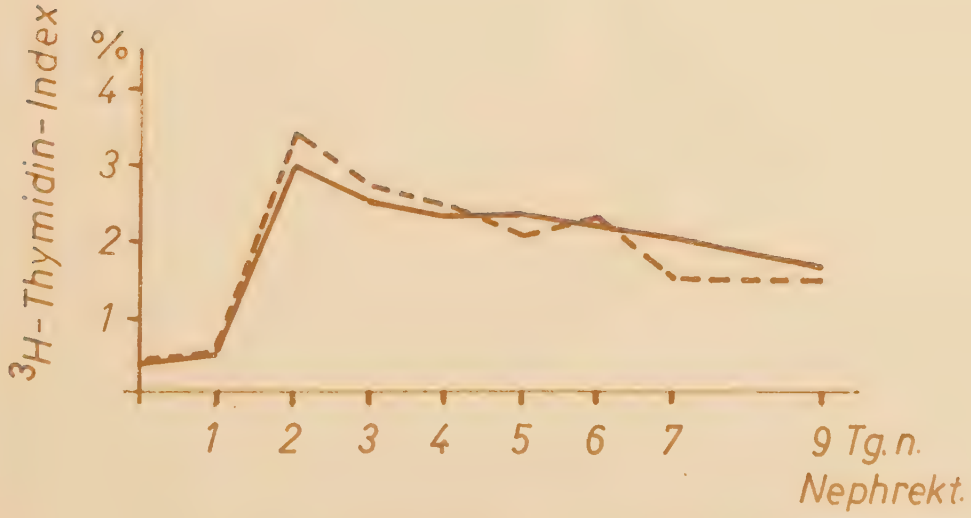
^{3}H-Thymidin-Index von Kontrolltieren ohne Nephrektomie und ohne Antibioticumbehandlung

Überlebenszeit (d)	^{3}H-Thymidin-Index (%)				
	Rinde			Mark	
	Tubulus-zellen	Bindegew.-zellen	Mesangium-zellen	Tubulus-zellen	Bindeg.-zellen
1	o,4	o,5	o,5	o,5	o,4



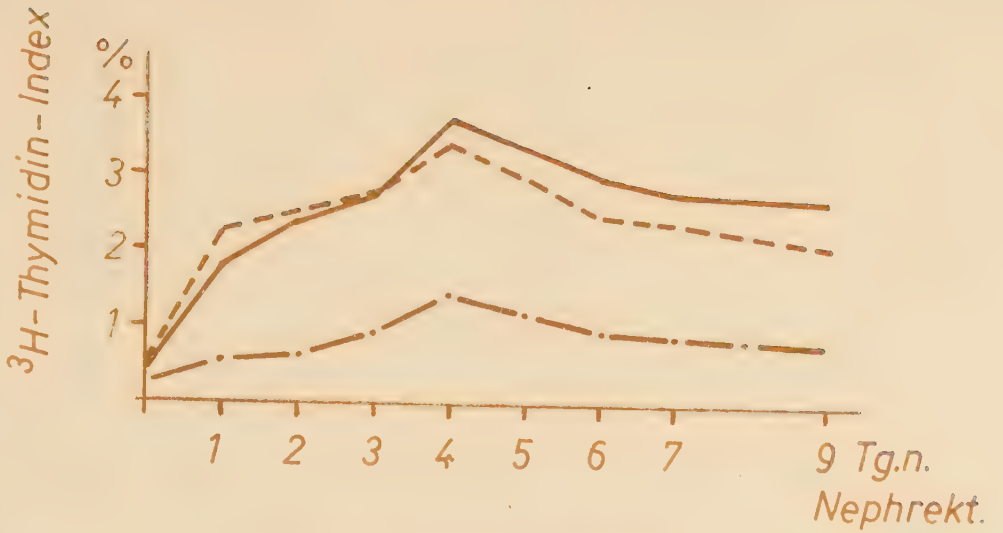
DNS-synthetisierende Tubulus-(——), interstitielle Bindegewebs-(– –) und Glomerulazellen (·—·) in der Nierenrinde von Mäusen nach einseitiger Nephrektomie

Abbildung 16



DNS-synthetisierende Tubulus-(——) und Bindegewebszellen (– – –) im Nierenmark von Mäusen nach einseitiger Nephrektomie

Abbildung 17

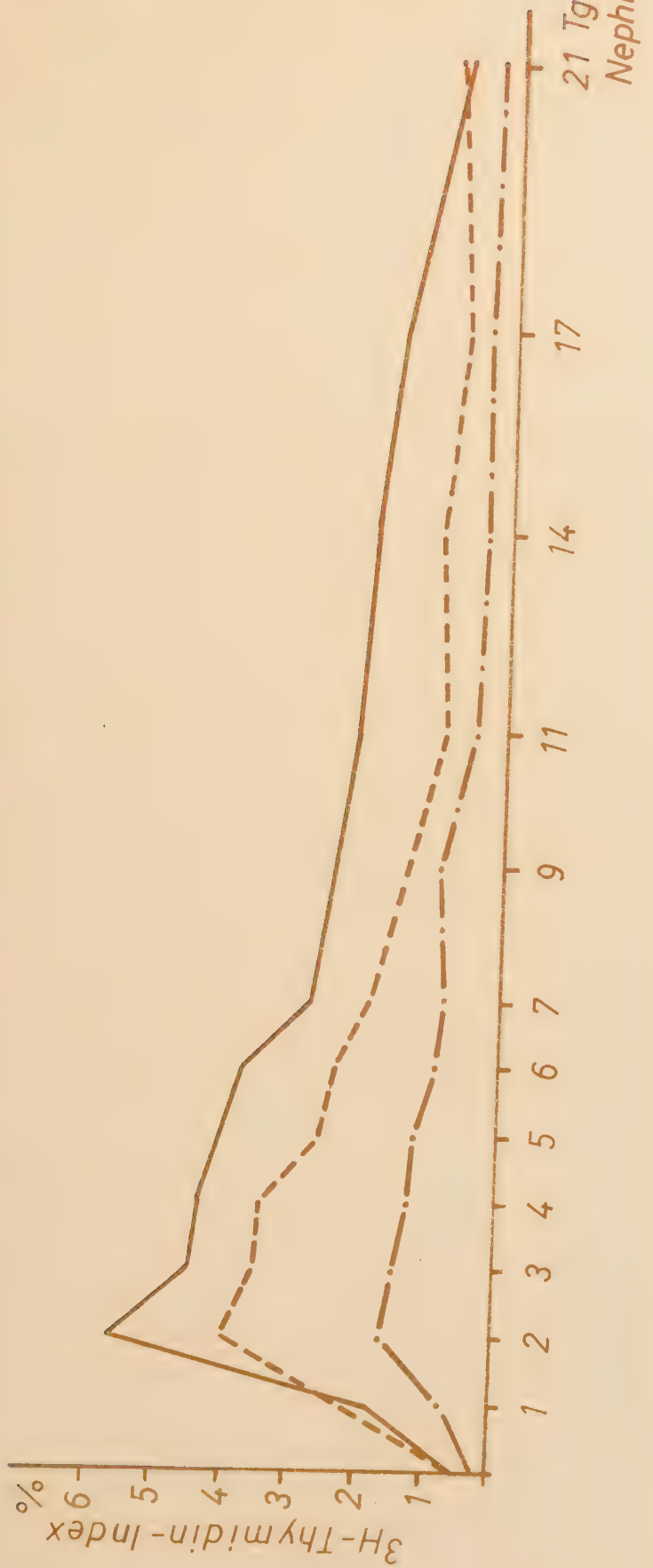


DNS-synthetisierende Tubulus-(—), interstitielle Bindegewebs-(- - -) und Glomerulazellen (·—·) in der Nierenrinde bei mit Chloramphenicol behandelten Mäusen nach einseitiger Nephrektomie

Abklatsch 18

DNS-synthetisierende Tubulus- (——) und Bindegewebszellen (- - -) im Nierenmark bei mit Chloramphenicol behandelten Mäusen nach einseitiger Nephrektomie

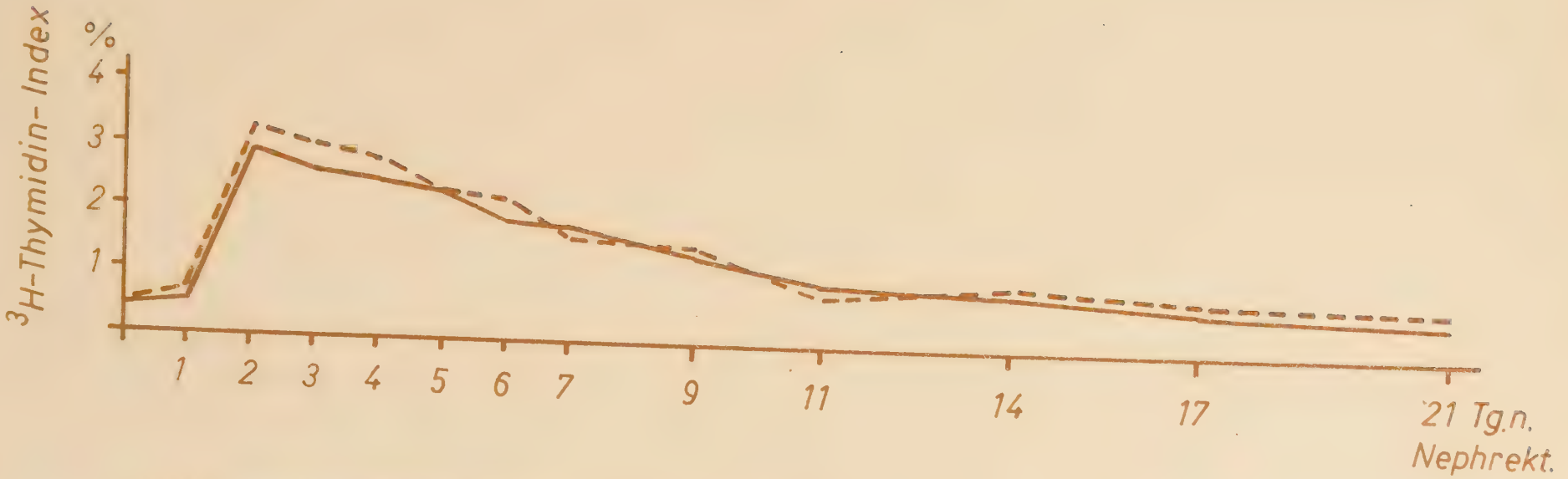
Abbildung 19



DNS-synthetisierende Tubulus-(——), interstitielle Bindegewebs-(– – –) und Glomerulazellen (·—·) in der Nierenrinde von Mäusen nach einseitiger Nephrektomie

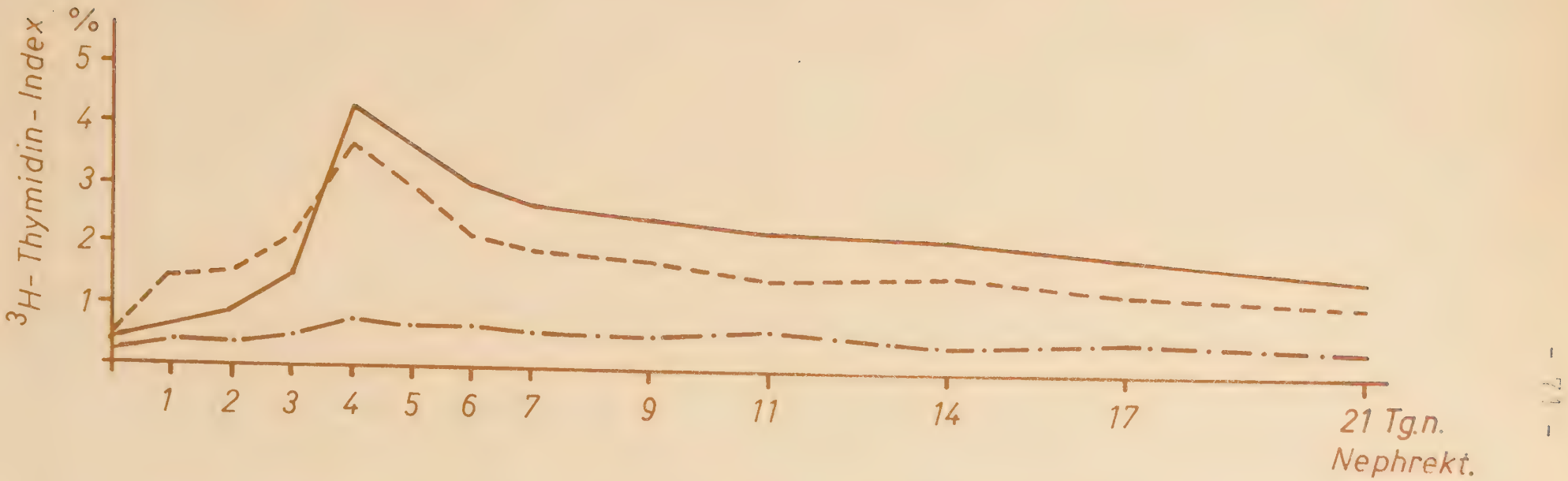
Abbildung 20

Abbildung 21

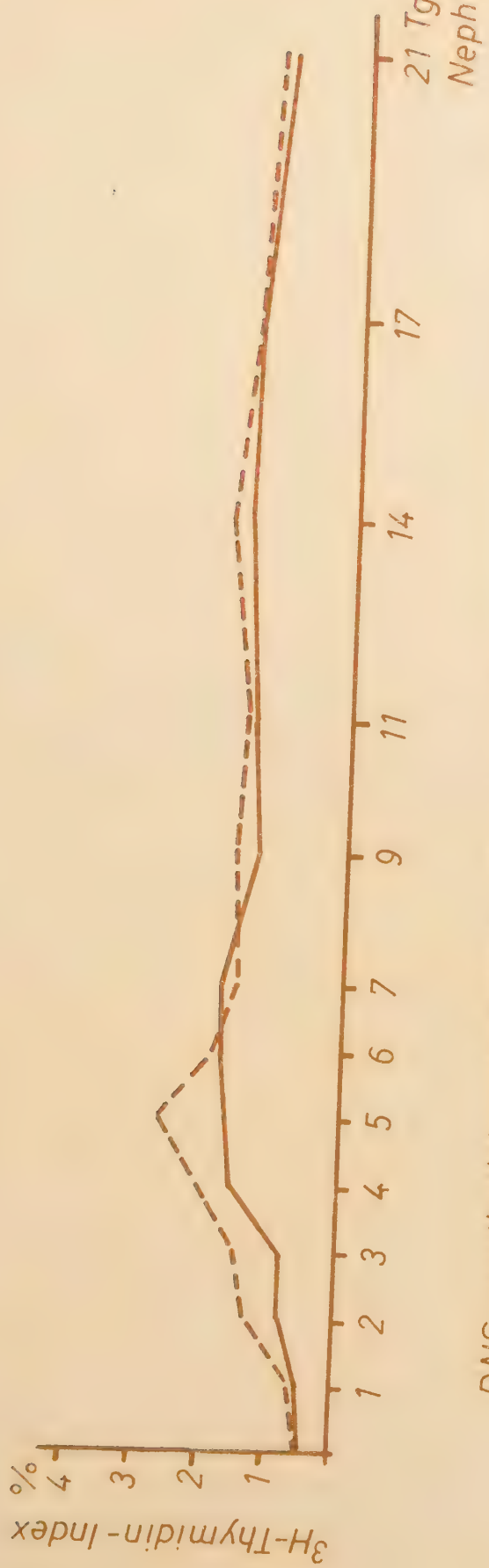


DNS-synthetisierende Tubulus-(——) und Bindegewebszellen (---) im Nierenmark von Mäusen nach einseitiger Nephrektomie

Abbildung 22



DNS-synthetisierende Tubulus- (——), interstitielle Bindegewebs- (– – –) und Glomerulazellen (· — ·) in der Nierenrinde bei mit Oxytetrazyklin behandelten Mäusen nach einseitiger Nephrektomie.



DNS-synthetisierende Tubulus-(——) und Bindegewebszellen-(- - -) im Nierenmark bei mit Oxytetrazyklin behandelten Mäusen nach einseitiger Nephrektomie.

Abbildung 23

Abbildung 24

DNS-synthetisierende Tubuluszellen in der Nierenrinde nach einseitiger Nephrektomie ohne Antibioticumbehandlung (--) und unter Oxytetracyclinbehandlung

Abbildung 25

DNS-synthetisierende interstitielle Bindegewebszellen in der Nierenrinde nach einseitiger Nephrektomie ohne Antibioticumbehandlung (--) und unter Oxytetracyclinbehandlung

Abbildung 26

DNS-synthetisierende Glomerulazellen in der Nierenrinde nach einseitiger Nephrektomie ohne Antibioticumbehandlung (--) und unter Oxytetracyclinbehandlung

Abbildung 27

DNS-synthetisierende Tubuluszellen im Nierenmark nach einseitiger Nephrektomie ohne Antibioticumbehandlung (--) und unter Oxytetracyclinbehandlung

Abbildung 28

DNS-synthetisierende Bindegewebszellen im Nierenmark nach einseitiger Nephrektomie ohne Antibioticumbehandlung (--) und unter Oxytetracyclinbehandlung

Abbildung 29

DNS-synthetisierende Tubuluszellen in der Nierenrinde nach einseitiger Nephrektomie ohne Antibioticumbehandlung (--) und unter Chloramphenicolbehandlung

Abbildung 3o

DNS-synthetisierende Bindegewebszellen in der Nierenrinde nach einseitiger Nephrektomie ohne Antibioticumbehandlung (--) und unter Chloramphenicolbehandlung

Abbildung 31

DNS-synthetisierende Glomerulazellen in der Nierenrinde nach einseitiger Nephrektomie ohne Antibioticumbehandlung (--) und unter Chloramphenicolbehandlung

Literaturverzeichnis

1. ADDIS, T.:
Glomerulonephritis, diagnosis and treatment
Mc Millan 1948

2. ADDIS, T. und W. LEW:
The restoration of lost organ tissue:
Rate and degree of restoration
J. exp. Med. 71, 325 (194o)

3. ADDIS, T., E. M. McKAY und L. L. McKAY:
The effect on the kidney of the long continued administration of diets containing an excess of certain food elements.
I. Excess of protein and cystine.
J. biol. Chem. 71, 139 (1926)

4. ADDIS, T., B. A. MYERS und J. OLIVER:
The regulation of renal activity.
IX. The effect of unilateral nephrectomy on the function and structure of the remaining kidney.
Arch. intern. Med. 34, 243 (1924)

5. AJL, S.:
A common action of aureemycin and terramycin
Bacteriol. Rev. 17, 17 (1953)

6. ALLEN, R. B.:
Experiments on the physiology and cause of compensatory renal hypertrophy
Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 9, 333 (1934)

7. ALLEN, R. B. und F. C. MANN:
Experiments on compensatory renal hypertrophy.
Arch. Path. 19, 341 (1935)

8. ALLEN, F. M., R. SCHARF und H. LUNDIN:
Clinical and experimental renal insufficiency
J. Amer. Med. Ass. 85, 1698 (1925)

9. ALLEN, E. H. und R. S. SCHWEET:
Synthesis of hemoglobin in a cell-free system
J. biol. Chem. 237, 76o (1962)

1o. ALLFREY, V. G., A. E. MIRSKY und S. OSAWA:
Protein synthesis in isolated cell nuclei
Nature 176, 1o42 (1955)

11. ALTMANN, H.-W.:
Der Zellersatz, insbesondere an den parenchymatösen Organen.
Verh. dtsch. Ges. Path. 5o, 15 (1966)

12. AMBROSE, C. T. und A. H. COONS:
Studies on antibody production
VIII. The inhibitory effect of chloramphenicol on the synthesis of antibody in tissue culture
J. exp. Med. 117, 1o75 (1963)

13. ANDERSON, H.:
Experimental renal insufficiency:
The effect of high protein diet in the presence of low renal function on the kidneys, aorta and liver; changes in the blood pressure and concentration of blood metabolites
II. Protein diet experiments
Arch. intern. Med. 37, 313 (1926)

14. ANTIPOVA, M. P.:
Autoradiographic study of DNA synthesis in compensatory hypertrophy of kidney.
Arch. Anat. Gistol. Embriol. 5o, 34 (1966)

15. ARATAKI, M.:
On the postnatal growth of the kidney with special reference to the number and size of the glomeruli (albino rat).
Amer. I. Anat. 36, 399 (1926)

16. ARATAKI, M.:
Experimental researches on the compensatory enlargement of the surviving kidney after unilateral nephrectomy (albino rat)
Amer. J. Anat. 36, 437 (1926)

17. ARMENTROUT, S. A. und A. S. WEISBERGER:
Inhibition of directed protein synthesis by chloramphenicol
Biochem. biophys. Res. Commun. 26, 712 (1967)

18. ARONSON, A. I. und S. SPIEGELMAN:
Protein and ribonucleic acid synthesis in a chloramphenicol-inhibited system
Biochem. biophys. Acta 53, 7o (1961)

19. ARONSON, A. I. und S. SPIEGELMAN:
On the nature of the ribonucleic acid synthesized in the presence of chloramphenicol
Biochem. biophys. Acta 53, 84 (1961)

2o. ASCHOFF, L.:
Regeneration und Hypertrophie
Ergeb. allgem. Path. path. Anat. 2o, (1922)

21. ASTARABADI, T.:
The regression in size of the hypertrophic remaining kidney after hypophysectomy in rats
Quart. J. exp. Physiol. 47, 93 (1962)

22. ASTARABADI, T.:
The effect of hypophysectomy, adrenalectomy and ACTH administration on compensatory renal hypertrophy in rats
Quart. J. exp. Physiol. 48, 8o (1963)

23. ASTARABADI, T.:
The effect of growth and lactogene hormones on renal compensatory hypertrophy in hypophysectomized rats
Quart. J. exp. Physiol. 48, 85 (1963)

24. ASTARABADI, T. und A. E. ESSEX:
Effect of hypophysectomy on size of remaining kidney after ureteroduodenostomy and contralateral nephrectomy
Proc. Soc. exper. Biol. (N.Y.) 81, 25 (1952)

25. ASTARABADI, T. und A. E. ESSEX:
Effect of hypophysectomy on compensatory renal hypertrophy after unilateral nephrectomy
Am.J. Physiol. 173, 526 (1953)

26. BARROWS, C. H., L. M. ROEDER und D. H. OLEWINE:
Effect of age on renal compensatory hypertrophy following unilateral nephrectomy in the rat
J. Geront. 17, 148 (1962)

27. BATEMAN, J. C., C. T. KLOPP und R. SAMSON:
Effect of nephrectomy on azotemia assoziated with parenteral antibiotic administration
Antibiot. Ann. 531 - 534 (1953 - 54)

28. BATES, H. M., V. M. CRADDOCK und M. V. SIMPSON:
The biosynthesis of cytochrome c in cell-free systems
I. The incorporation of labeled amino acids into cytochrome c by rat liver into mitochondria
J. biol. Chem. 235, 14o (196o)

29. BAXTER, J. H. und G. C. COTZIAS:
Effects of proteinuria on the kidney.
Proteinuria, renal enlargement, and renal injury consequent on protracted parenteral administration of protein solution in rats
J. exp. Med. 89, 643 (1949)

3o. BECKMANN, O.:
Zur Kenntnis der Niere
Arch. path. Anat. Physiol. 11, 5o (1857)

31. BECKMANN, O.:
Zur Kenntnis der Niere
Arch. path. Anat. Physiol. 11, 121 (1857)

32. BECQUEREL, H.:
Sur les radiations invisibles èmisès par les corps phosphorescents.
Compt. Rend. Acad. Sc. 122, 5o1 (1896)

33. BEHNKE, O.:
Helical filaments in rat liver mitochondria
Exp. Cell Res. 37, 687 (1965)

34. BENITEZ, L. und J. A. SHAKA:
Cell proliferation in experimental hydronephrosis and compensatory renal hyperplasia
Amer. J. Path. 44, 961 (1964)

35. BEN-SHAUL, Y. und Y. MARKUS:
Effects of chlorampenicol on growth, size distribution, chlorophyll synthesis and ultra structure of Euglena gracilis
J. Cell. Sci. 4, 627 (1969)

36. BERTI, G.:
Partial resection of kidney, experimental and clinical study
Policlinico (sez. chir.) 28, 261 (1921)

37. BEST, W. R.:
Chloramphenicol-associated blood dyskrasias
J. Amer. Med. Ass. 2o1, 182 (1967)

38. BIGNALL, M. C., O. ELEBUTE und W. D. LOTSPEICH:
Renal protein and ammonia biochemistry in NH_4Cl acidosis and after uninephrectomy
Amer. J. Physiol. 215, 289 (1968)

39. BITHELL, T. C. und M. M. WINTROBE:
Drug induced aplasia
Seminars Hemat. 14, 194 (1967)

4o. BLASIUS, G.:
"Observaciones medical rariores"
Amsterdami, A. Wolfgang (1674)

41. BLESSIG:
Über die Veränderungen der Niere nach Unterbindung der Nierenarterie
Arch. path. Anat. Physiol. 16, 12o (1859)

42. BOGATZKI, M.:
Nierenhypertrophie, renaler Hochdruck und seine Auswirkungen auf den Herzmuskel;
Die Organhypertrophie als biochemisches Problem.
Forschungsberichte des Landes Nordrhein-Westfalen, Nr. 1834 (1967)
Westdeutscher Verlag - Köln und Opladen (1967)

43. BOGATZKI, M., E. ERDELT, E. SCHNEPPER und J. SCHÜTZ:
Beeinflussung des kompensatorisch-hypertrophischen Wachstums der Rattenniere durch Röntgenstrahlung.
Strahlentherapie 132, 573 (1967)

44. BOGATZKI, M., R. EVERS, J. A. HERZER, E. SCHNEPPER und J. SCHÜTZ:
Verhalten des Nukleinsäurestoffwechsels im Frühstadium des kompensatorisch-hypertrophischen und des regenerativ-hypertrophischen Wachstums der Niere nach Co^{6o}-Bestrahlung
Strahlentherapie 136, 694 (1968)

45. BOLLMANN, J. L. und F. C. MANN:
Compensatory hypertrophy of the remaining kidney after nephrectomy following transplantation of its ureter into the duodenum
Arch. Path. 19, 28 (1935)

46. BONIFAS, V.:
Le point d'attaque des antibiotiques
Schweiz. Rundschau Med. (Praxis) 6o, 935 (1971)

47. BORSOOK, H., E. H. FISHER und G. KREIGHLEY:
Factors affecting protein synthesis in vitro in rabbit reticulocytes
J. biol. Chem. 229, 1o59 (1957)

48. BOWNE, S. W. und P. ROGERS:
Accumulation of repressor for ornithine transcarbamylase synthesis in E. coli mediated by chloramphenicol
Biochem. biophys. Acta 74, 6oo (1963)

49. BOYD, G. A.:
Autoradiography in biology and medicine.
Academic Press Inc., New York 1955

5o. BRADE, W., H. HERKEN und H. J. MERKER:
Funktionsstörungen und Stimulation des Wachstums der Niere durch Folsäure in hoher Dosierung
Klin. Wschr. 46, 1236 (1968)

51. BRAUN-MENENDEZ, E.:
Hypertension and the relation between body weight and kidney weight
Acta physiol. lat-amer. 2, 2 (1952)

52. BRAUN-MENENDEZ, E.:
Evidence for renotrophin as a causal factor in renal hypertension
Circulation 17, 696 (1958)

53. BRAUN-MENENDEZ, E. und H. CHIODI:
La function renal en la rata blanca despues de la nefrectomiz unilateral.
Rev. Soc. argent. Biol. 23, 21 (1947)

54. BRAUN-MENENDEZ, E. und H. E. J. HOUSSAY:
Hipertrofia compensatora del rinon en la ratta hipofisopriva
Rev. Soc. argent. Biol. 25, 55 (1949)

55. BREITMAN, T. R. und G. C. WEBSTER:
Effect of chloramphenicol on protein and nucleic acid synthesis in isolated thymus nuclei
Biochem. biophys. Acta 27, 4o8 (1958)

56. BROCK, T. D.:
Studies on the mode of action of chloramphenicol
Bact. Rev. 25, 32 (1961)

57. BROCK, T. D.:
Effects of antibiotics and inhibitors on protein synthesis
J. Bacteriol. 85, 527 (1963)

58. BROCK, T. D. und M. L. BROCK:
Similarity in mode of action of chloramphenicol and erythromycin
Biochem. biophys. Acta 33, 274 (1959)

59. BRUNNER, H., G. KUSCHINSKI, O. MUNCHOW und G. PETERS:
Veränderungen von Funktion und Struktur der Niere nach partieller Nephrektomie bei Ratten
Arch. exp. Path. 24o, 112 (196o)

6o. BUGGE-ASPERHEIM, B. und F. KILL:
Examination of growth-mediated changes in hemodynamics and tubular transport of sodium, glucose and hippurate after nephrectomy
Scand. J. clin. Lab. Invest. 22, 255 (1968)

61. BULLOUGH, W. S.:
The effect of a restricted diet on mitotic activity in the mouse
Brit. J. Cancer 3, 275 (1949)

62. BULLOUGH, W. S.:
The control of mitotic activity in adult mammalian tissue
Biol. Rev. 37, 3o7 (1962)

63. BULLOUGH, W. S. und T. RYTÖMAA:
Mitotic homstasis
Nature 2o5, 573 (1965)

64. BURCH, P. R. J.:
Sutoimmunity: some ätiological aspects: inflammatory polyarthritis and rheumatoid arthritis
Lancet 1963/I, 1253

65. BURCH, P. R. J. und R. G. BURWELL:
Self and not-self
A donal induction approach to immunology
Quart. Rev. Biol. 4o, 252 (1965)

66. BURCH, P. R. J., R. G. BURWELL und N. R. ROWELL:
Autoimmunity and chromosomal aberrations
Lancet 1964/I, 72o

67. BURCH, P. R. J. und N. R. ROWELL:
Aetiological aspects of chronic discoid and systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis and Hashimoto's thyreoiditis
Lancet 1963/II, 5o7

68. BURNET, F. M.:
In integrity of the body
London 1962

69. BURWELL, R. G.:
Studies of the primary and the secundary immune response of lymph nodes draining homografts of fresh canaleous bone (with particular reference to mechanisms of lymph node reactivity)
Ann. N. Y. Acad. 99, 821 (1962)

7o. BURWELL, R. G.:
The role of lymphoid tissue in morphostasis
Lancet 1963/II, 69

71. BURY, H. P. R., W. A. J. CRANE und L. P. DUTTA:
Cell proliferation in compensatory renal growth
Brit. J. Urol. 37, 2o1 (1965)

72. CAIN, H.:
Karyologische Befunde bei Regenerationsvorgängen in der Niere
Verh. dtsch. Ges. Path. 45, 174 (1961)

73. CAIN, H. und S. FAZEKAS:
Studium über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischämie.
I. Die morphologischen Veränderungen des akuten Schadens und ihre funktionelle Deutung.
Virchows Arch. path. Anat. 336, 389 (1963)
II. Die Restitutionsvorgänge an den Tubuli.
Virchows Arch. path. Anat. 337, 33 (1963)

74. CENIC, S. und V. MAGAZINOVIC:
Action of antibiotics on erythro- and leucopoiesis in healthy dogs.
II. Action of tetracyclines
Folia haemat. 8o, 434 (1963)

75. CERNA, J., F. SORM und U. CERMAK:
O mechanismu úcinku antibiotik
XI. Sledován vlini chloramphenikolu na metalbolismus dusíku u E. coli za pouziti N^{15}
Chem. listy 51, 1932 (1957)

76. CHAUFFARDS, A.:
Des hypertrophies rénales compensatrices au cours des nephritis chroniques
Semaine med. p. 5o5 (1898)

77. CIAK, J. und F. E. HAHN:
Mechanisms of action of antibiotics
I. Additive action of chloramphenicol and tetracyclines on the growth of E. coli
J. Bacteriol. 75, 125 (1958)

78. CLARK, Jr. J. M. und A. Y. CHANG:
Inhibitors of the transfer of amino acids from aminoacyl soluble ribonucleic acid to proteins
J. biol. Chem. 24o, 4734 (1965)

79. COE, F. L. und P. R. KORTY:
Protein synthesis during compensatory renal hypertrophy
Amer. J. Physiol. 213, 1585 (1967)

8o. COLOGNE, R.:
Action de l'hypophyse sur l'hypertrophie rénal compensatrice
C. R. Soc. Biol. 138, 494 (1944)

81. CONNAMACHER, R. H. und H. G. MANDEL:
Binding of tetracycline to the 3os ribosomes and to polyuridylic acid
Biochem. biophys. Res. Commun. 2o,98 (1965)

82. CONNAMACHER, R. H. und H. G. MANDEL:
Studies on the intracellular localization of tetracycline in bacteria
Biochem. biophys. Acta 166, 475 (1968)

83. DAGLEY, S. und J. SYKES:
Effect of drugs upon components of bacterial cytoplasm
Nature 183, 16o8 (1959)

84. DAGLEY, S., A. E. WHITE, D. G. WILD und J. SYKERS:
Synthesis of protein and ribosomes by bacteria
Nature 194, 25 (1962)

85. DANIEL, T. M.:
The inhibition of mammalian protein synthesis by chloramphenicol
Med. Times 94, 513 (1966)

86. DAS, H. K., A. GOLDSTEIN und L. C. KANNER:
The inhibition by chloramphenicol of nascent protein chanins in E. coli
Molec. Pharm. 2, 158 (1966)

87. DAVIS, J. O., D. S. HOWELL, G. L. LAQUEUR und E. C. PEIRCE:
Renal haemodynamic function, electrolyte metabolism and water exchange in adrenalectomizedhypophysectemized dogs
Amer. J. Physiol. 176, 411 (1954)

88. DAWKINS, M.:
Biochemical aspects of developing fuction in newborn mammalian liver
Brit. Med. Bull. 22, 27 (1966)

89. DAY, L. E.:
Tetracycline inhibition of cell-free protein synthesis
I. Binding of tetracyclines to components of the system
J. Bacteriol. 91, 1917 (1966)

9o. DAY, L. E.:
Tetracycline inhibition of cell-free protein synthesis
II. Effect of the binding of tetracycline to the components of the system
J. Bacteriol. 92, 197 (1966)

91. DHOM, G. und E. STÖCKER:
Die DNS-Synthese im Hypophysenvorderlappen der Ratte bei funktioneller Belastung.
11. Sympos. Dtsch. Ges. Endokrin., Düsseldorf S. 298
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg-New York 1964

92. DIANZANI, M. U. und G. C. BIAGGINI:
Zit. nach Rostenthal 1962
Arch. Sci. Biol. 39, 72 (1955)

93. DIMITRIU, C., Ch. L. GRIMBERG , O. MEDREA, V. POMPILIAN, St. POP und M. AURAM:
Contributti la studiul actiunii imunodepresoare a cloramfenicolui
Med. intern. 21, 431 (1969)

94. DITSCHERLEIN, G. und D. KRANZ:
Autoradiographische Befunde nach mechanisch bedingter Nephrohydrose der Ratte (zugleich ein Beitrag zu den Folgen der Nierenpunktion).
Exp. Path. 3, 1 (1969)

95. DJORDJEVIC, B. und W. SZYBALSKI:
Genetics of mammalian cell lines
III. Incorporation of 5-bromo and 5-jododeoxyuridine into deoxyribonucleic acid of human cells and its effects on radiation sendivity
J. exp. Med. 112, 5o9 (196o)

96. DONALDSON, H. H.:
The rat
The Wistar Instit. of Anat. Biol., Philadelphia (1924), 2. Auflage

97. DRUMMOND, J. C.:
Further observations on nutrition with diets rich in protein
J. Physiol. (London), 59, 472 (1925)

98. DUBIN, D. T. und A. T. ELKORT:
Some abnormal properties of chloramphenicol-RNA
J. Mol. Biol. 1o, 5o8 (1964)

99. DUNSMOOR, C. L., K. L. PIM und J. C. SHERRIS:
Inactivation of chloramphenicol by chloramphenicol-resistant staphylococci
Antimicrobiol. Agents Chemotherapy 5oo (1963)

1oo. DURETUS, L.:
Jacobi Hollerii omnia opera practica Lud. Duretis in eiusdem enarrationibus illustrata
Genevae, Lib. I, 393 (1693)

1o1. EARL, D. P., S. J. FABER, R. C. de BODO, M. KURTZ und M. W. SINKOW:
Effects of ACTH, Cortisone and Hydrocortisone on renal functions of hypophysectomized dogs
Amer. J. Physiol. 173, 189 (1955)

1o2. ECKHARDT, C. TH.:
Über die kompensatorische Hypertrophie und das physiologische Wachstum der Niere
Virchows Arch. Path. Anat. 114, 217 (1888)

1o3. v. EHRENSTEIN, G. und F. LIPMANN:
Experiments on hemoglobin synthesis
Proc. Nat. Acad. Sci. 47, 941 (1961)

1o4. ELLINGER, Ph.:
Die Absonderung des Harnes unter verschiedenen Bedingungen einschließlich ihrer nervösen Beeinflussung und der Pharmakologie und Toxikologie der Niere
Handb. d. norm. u. path. Physiol. 4, 3o8 (1929)

1o5. ELLIS, M. E. und E. WEISS:
Normal variations in renal function tests with discussion of their physiologie significance.
Amer. J. med. Sci. 186, 242 (1933)

1o6. EMGE, L. A.:
A cytological study of the kidney cell in long-continued hyperfunctions with relation to hypertrophy and the mitochondrial apparatus
Standford Univ. Pub. Scies I No 2, 1o7 (1921)

1o7. EUSTACHIUS, B.:
Opuscula anatomica de renum, structura
zit. nach Ballowitz
Lugdumi Batavorum 27, (17o7)

1o8. EWALDS, B. H. und R. C. MASON:
Ureteral transection, legation, and compensatory hypertrophy
Fed. Proc. 22, 278 (1963), (Abstract)

1o9. FARESE, R. U.:
Inhibition of the steroidogenic effect of ACTH and incorporation of amino acids into rat adrenal protein in vitro by chloramphenicol
Biochem. biophys. Acta 87, 699 (1964)

11o. FAUTREZ, J., G. CAVALLI und E. PISI:
Variation in the amounts of DNA in the cell nuclei and its correlation with mitotic activity in compensatory hypertrophy of the kidney.
Nature (Lond.) 175, 684 (1955)

111. FAUTREZ, J. und H. ROELS:
Mitose et synthese d'acide dèsoxyribonucléique
Le cas des mitosis provoquées dans de tube contourné des reins par l'hydronéphrose unilatérale
Arch. Biol. 65, 459 (1954)

112. FICQ, A.:
Autoradiography.
In: Brachet, J., A. E. Mirsky: The Cell. Vol. I, p. 67-9o. Academic Press, New York - London 1959

113. FICQ, A.:
Radioautographic studies on nuclear activity in the liver.
J. Histochem. Cytochem. 7, 215 (1959)

114. FINK, R. M., Ch. McGAUGHEY, R. E. CLINE und K. FINK:
Metabolism of intermediate pyrimidine reduction products in vitro.
J. biol. Chem. 218, 1 (1956)

115. FIRKIN, F. C. und A. W. LINNANE:
Differential effect of chloramphenicol on the growth and respiration of mammalian cells
Biochem. biophys. Res. Commun. 32, 398 (1968)

116. FIRKIN, F. C. und A. W. LINNANE:
The effect of chloramphenicol on regenerating rat liver
Exp. Cell Res. 55, 68 (1969)

117. FISCHER, D. S.:
Inhibition of reticulocyte ribosomal protein synthesis by chloramphenicol in a cell free system
Biochem. Pharmacol. 14, 971 (1965)

118. FOGH, J. und C. HACKER:
Elimination of pleuropneumonia-like organisms from cell cultures
Exp. Cell Res. 21, 242 (1960)

119. FOLLETTE, J. H., P. M. SHUGARMAN, J. REYNOLDS, W. N. VALENTINE und J. S. LAWRENCE:
The effect of chloramphenicol and other antibiotics on leucocyte respiration
Blood 11, 234 (1956)

120. FONTAINE, T.:
Sur le mécanisme de la régression rénale á la suite de l'hypophysectomie chez le rat.
Arch. Sci. physiol. 1, 357 (1948)

121. FOX, M. und G. F. WAHMANN:
Etiology of the compensatory renal response
Observations on the lymphoid system
Investigative Urology 5, 521 (1968)

122. FRANCK, G.:
Etude du metabclisme et de la synthese des acides deoxyribonucléique au cours de l'hypertrophie compensatrice du rein chez le rat jeune, par citophotomêtrie, caryomêtrie et histoautoradiographie
Arch. Biol. 71, 489 (1960)

123. FRANKLIN, T. J.:
The inhibition of protein synthesis by chlortetracycline in cell-free systems.
Biochem. J. 84, 11 (1962)

124. FRANKLIN, T. J.:
The inhibition of protein synthesis in cell-free systems from rat liver and E. coli by chlortetracycline.
Biochem. J. 87, 449 (1963)

125. FRANKLIN, T. J.:
The effect of chlortetracycline on the transfer of leucine and "transfer" ribonucleic acid to rat liver ribosomes in vitro.
Biochem. J. 9o, 624 (1964)

126. FRANKLIN, T. J.:
Biochemical mechanism of bacterial resistance to the tetracycline.
Biochem. J. 1o2, 2 (1967)

127. FRANKLIN, T. J. und A. GODFREY:
Resistance of E. coli to tetracycline
Biochem. J. 94, 54 (1965)

128. FREEMAN, K. B.:
Effect of chloramphenicol and its isomers and analogues on the mitochondrial respiratory chains
Canad. J. Biochem. 48, 469 (197o)

129. FRENKEL, E. P., D. R. KORST und Ch. J. D. ZARAFONETIS:
The biologic clock' effect on deoxyribonucleic acid synthesis
IX. Kongr. Intern. Soc. Haematol., p. 119
Grune and Stratton Inc., Mexico 1962

13o. FRIEDENBERG, M. J., B. J. WALZ, W. H. McALISTER, J. P. LOCKSMITH und T. L. GALLAGHER:
Roentgen size of normal kidneys
Computer analysis of 1.286 cases
Radiol. 84, 1o22 (1965)

131. FUSILLO, M. H., J. F. METZGER UND D. M. KUHNS:
Effect of chloromycetin and streptomycin on embryonic tissue growth in in-vitro tissue culture
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 79, 376 (1952)

132. GABRIELSON, A. E. und R. A. GOOD:
Chemical suppression of adaptative immunity
Advanc. Immun. 6, 178 (1967)

133. GABUZDA, G. J., T. M. GOCKE, G. G. JACKSON, M. E. GRIGGSBY, B. D. LOVE und M. FILAND:
Some effects of antibiotics on nutrition in man, including studies of bacterial flora of feces
Arch. intern. Med. 101, 476 (1958)

134. GALE, E. F.:
The mode of action of chloramphenicol
in: Ciba - Symposium on amino acids and peptides with antimetabolic activity:
G. E. W. WOLSTENHOLME und C. M. O'CONNOR, S. 19
Churchill, London 1958

135. GALE, E. F.:
Mechanisms of antibiotic action
Pharmac. Rev. 15, 481 (1963)

136. GALE, E. F. und J. P. FOLKES:
The assimilation of amino acids by bacteria
18. The incorporation of glutamic acid into the protein fraction of staphylococcus aureus
Biochem. J. 55, 721 (1953)

137. GALE, E. F. und T. F. PAINE:
Effect of inhibitors and antibiotics on glutamic acid accumulation and on protein synthesis in staphylococcus aureus
Biochem. J. 47, 26 (1950)

138. GALE, E. F. und T. F. PAINE:
The assimilation of amino acids by bacteria
15. Action of inhibitors and antibiotics on the accumulation of free glutamic acid and the formation of combined glutamate in staphylococcus aureus
Biochem. J. 48, 298 (1951)

139. GALEOTTI, G. und VILLA SANTA:
Über die kompensatorische Hypertrophie der Nieren
Beitr. path. Anat. 31, 121 (1902)

140. GONZALEZ-CADAVID, N. F.:
Differential long term effects of d-chloramphenicol on the biogenesis of mitochondria in normal and regenerating rat liver
Biochem. J. 118, 577 (1970)

141. GOODMAN, D.:
Ribosomal protein synthesis during amino acid starvation and chloramphenicol treatment
J. Mol. Biol. 51, 491 (197o)

142. GOSS, R. J.:
The stimulation of compensatory renal hyperplasia by function overload
Proc. Regeneration in animals
North-Holl. Publ. Comp., Amsterdam (1965)

143. GOSS, R. J.:
The functional demand theory of growth regulation
in: KIORTIS, V. und H. A. L. TRAMPUSCH, S. 444
Regeneration in animals and related problems
North-Holland Publishing Comp., Amsterdam (1965)

144. GOSS, R. J.:
Kinetics of compensatory growth
Quart. Rev. Biol. 4o, 123 (1965)

145. GOSS, R. J.:
The stimulation of compensatory renal hyperplasia by functional overload
in: KIORTIS, V. und H. A. L. TRAMPUSCH, S. 478
Regeneration in animals and related problems
North-Holl. Publ. Comp., Amsterdam (1965)

146. GOSS, R. J. und M. RANKIN:
Physiological factors affecting compensatory renal hyperplasia in the rat.
J. exp. Zool. 59, 2o9 (196o)

147. GROßMANN, P.:
Pädiatrische Nephrologie
VEB Georg Thieme, Leipzig (197o)

148. GUDDEN, V.:
Über die Exstirpation der einen Niere und des Testikels beim neugeborenen Kaninchen
Virchows Arch. 66, 55 (1876)

149. HABERMANN, V.:
Untersuchungen von Struktur und Stoffwechsel einer atypischen RNS, die sich in Bakterienzellen unter Einfluß von Chloramphenicol bildet
V. Internat. biochem. Kongr.
Referate der Sektionsvorträge I, 152 (1961)

15o. HAHN, F. E.:
Relationship between the structure of chloramphenicol and its action upon peptide synthetase
Experientia (Basel) 24, 856 (1968)

151. HAHN, F. E., M. SCHAECHTER, W. S. CEGLOWSKI, H. F. HOPPSund J. CIAK:
Interrelations between nucleic acid and protein biosynthesis
I. Synthesis and fate of bacterial nucleic acids during exposure to and recovery from the action of chloramphenicol
Biochem. biophys. Acta 26, 469 (1957)

152. HAHN, F. E. und A. D. WOLFE:
Mode of action of chloramphenicol
VIII. Resemblance between labile chloramphenicol-RNA and DNA of bacillus cereus
Biochem. biophys. Res. Commun. 6, 464 (1961/62)

153. HALDAR, D. und K. B. FREEMAN:
The inhibition of protein synthesis and respiration in mouse ascites tumor cells by chloramphenicol and its isomeres and analogues
Canad. J. Biochem. 46, 1oo9 (1968)

154. HALLIBURTON, I. W.:
The effect of unilateral nephrectomy and of diet on the composition of the kidney
in: Compensatory renal hypertrophy
Ed. Nowinski und Goss. Acad. Press (1969)

155. HALLIBURTON, I. W. und R. Y. THOMPSON:
Chemical aspects of compensatory renal hypertrophy
Cancer Res. 25, 1882 (1965)

156. HARBERS, E.:
Autoradiographie als histochemisches Untersuchungsverfahren.
In: Hdb. d. Histochemie, Bd. I/1, S. 4oo
Gustav Fischer, Stuffgart 1958

157. HARTMAN, B. K., O. S. PETTENGILL und G. D. SORENSON:
Chloramphenicol effects on mouse myeloma cells in tissue culture
Scienoe 165, 389o (1969)

158. HASH, J. H.:
Effects of tetracycline on the incorporation of C^{14}-alanine into staphylococcus aureus
Fed. Proc. 22, 3o1 (1963)

159. HASH, J. H., M. WISHNICK und P. A. MILLER:
On the mode of action of the tetracycline antibiotics in staphylococcus aureus
J. Biol. Chem. 239, 2o7o (1964)

16o. HAUSCHILD, F.:
Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie
VEB Georg Thieme, Leipzig 196o

161. HAY, E. C.:
The adrenotrophic and cardiotrophic activities of lyophilized anterior pituitary in thyreoidectomized rats
Amer. J. med. Sci. 212, 535 (1946)

162. HAY, E. C.:
The assay of the renotrophic activity of the anterior pituitary
J. Pharmacol. exp. Med. 88, 2o8

163. HEMPEL, K.:
Struktur des tierischen Melanins und Strahlenempfindlichkeit melaninbildender Zellen. Biochemische und autoradiographische Untersuchungen am Harding-Passey-Melanom der Maus mit radioaktivem Dopa, Tyrosin und Thymidin.
Habil-Schrift, Würzburg 1966

164. HERLANT, M.:
zit. nach GOSS (1965)
Bull. Acad. Roy. Med. Belg. 13, 315 (1949)

165. HIEROWSKI, M.:
Inhibition of protein synthesis by chlortetracyclines in the E. coli in vitro system
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 53, 594 (1965)

166. HINMAN, F.:
Renal counterbalance
An experimental and clinical study with reference to the significance of disuse atrophy
J. Urol. (Baltimore) 9, 289 (1923)

167. HINMAN, F.:
Renal counterbalance
Arch. Surg. 12, 1104 (1926)

168. HINRICHS, H. R., R. O. PETERSEN und R. BASERGA:
Incorporation of thymidine into DNA of mouse organs.
Arch. Path. 78, 245 (1964)

169. HOLLIDAY, M., N. H. BRIGHT, D. SCHULZ und J. OLIVER:
The renal lesions electrolyte in balance
III. The effect of acute chloride depletion and alcalosis on the renal cortex
J. exp. Med. 113, 971 (1961)

170. HORIUCHI, T., S. HORIUCHI und M. D. MIZUNO:
Non-participation in protein synthesis of the RNA synthesized in the presence of chloramphenicol in E. coli
Jap. J. med. Sci. Biol. 12, 99 (1959)

171. HORIUCHI, T., S. SUNAKAWA und D. MIZUNO:
Stability of nucleic acid synthesized in the presence of chloramphenicol in E. coli B under growing and resting conditions
J. Biochem. 45, 875 (1958)

172. HOROWITZ, J. und D. C. HILLS:
Evidence for the direct conversion of chloramphenicol partieles into ribosomes in E. coli
Biochem. biophys. Acta 123, 416 (1966)

173. HOSOKAWA, K. und M. NOMURA:
Incomplete ribosomes produced in chloramphenicol and puromycin inhibited E. coli
J. Mol. Biol. 12, 225 (1965)

174. HÜBNER, K.:
Experimentelle Untersuchungen über kompensatorische Hypertrophie, Wachstum und Regeneration der Rattenniere
Habil-Schrift, Frankfurt/Main 1965

175. HÜBNER, K.:
Autoradiographische Untersuchungen über das kompensatorische und regenerative Nierenwachstum
Aktuelle Probleme d. Nephrologie, Stuttgart (1966)

176. HÜBNER, K.:
Experimentelle Untersuchungen über kompensatorische Hypertrophie, Wachstum und Regeneration der Rattenniere
Verh. dtsch. Ges. Path. 5o, 132 (1966)

177. HÜBNER, K.:
Kompensatorische Hypertrophie, Wachstum und Regeneration der Rattenniere
Ergeb. allg. Path. path. Anat. 48, 1 (1967)

178. HUGULEY, C. M., A. J. ERSLEV und D. E. BERGSAGEL:
Drug related blood dyscrasis
J. Amer. med. Ass. 177, 23 (1961)

179. IDBOHRN, H. und A. MUREN:
Renal blood flow in experimental hydronephrosis
Acta Pharmacol. Scand. 38, 2oo (1957)

18o. ISHIHAMA, A., M. MIZUNO, M. TAKAI, E. OTAKA und S. OSAWA:
Molecular and metabolic properties of messenger RNA from normal and T_2 infected E. coli
J. Mol. Biol. 5, 251 (1962)

181. ISRAEL, O.:
Zur kompensatorischen Hypertrophie der Niere
Virchows Arch. path. Anat. 146, 53o (1896)

182. IZAKI, K. und K. ARIMA:
Disappearance of oxytetracycline accumulation in the cells of multiple drug-resistant E. coli
Nature 2oo, 384 (1963)

183. JACKSON, C. M.:
Spontaneous nephritis and compensatory renal hypertrophy in albino rats on diet deficient in vitamin A
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 22, 41o (1925)

184. JACKSON, C. M. und M. SHIELS:
Compensatory hypertrophy of the kidney during various periods after unilateral nephrectomy in very young albino rats
Anat. Rec. 36, 221 (1927/28)

185. JACOBSON, B. S., R. J. SALMON und L. L. LANSKY:
Antimitotic effects of chloramphenicol and other inhibitory agents in Chlamydomonas
Exp. Cell. Res. 36, 1 (1969)

186. JAFFE, J. J.:
Diurnal mitotic periodicity in regenerating rat liver
Anat. Rec. 12o, 935 (1954)

187. JELINEK, J., H. VESELA und B. VALOVA:
The effect of Nortestosteronphenylpropionat on compensatory hypertrophy of the remaining kidney after unilateral nephrectomy
Acta Endocrin. 46, 352 (1964)

188. JERNE, N. K., A. A. NORDIN und C. HENRY:
Cell bound antibodies
Philadelphia (1963)

189. JERUSALEM, Ch.:
Untersuchungen zur kompensatorischen Nierenhypertrophie
II. Der Einfluß des Alters auf die Gewichtszunahme hypertrophierter Rattennieren.
Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 123, 549 (1963)

19o. JERUSALEM, Ch.:
Untersuchungen zur kompensatorischen Nierenhypertrophie
I. Gewichtszunahme und Wassergehalt verbleibender Nieren bei einseitig nephrektomierten Ratten
Anat. Anz. 114, 86 (1964)

191. JOHNSON, H. A. und F. AMENDOLA:
Relative hypertrophy of the mouse's right kidney
Growth 32, 199 (1968)

192. JOHNSON, H. A. und J. K. V. ROMAN:
Compensatory renal enlargement.
Amer. J. Path. 49, 1 (1966)

193. JULIAN, G. R.:
C^{14}-Lysine peptides synthesized in an vitro E. coli system in the presence of chloramphenicol
J. Mol. Biol. 12, 1 (1915)

194. JUNG, S.:
Grundlagen für die Zucht und Haltung der wichtigsten Versuchstiere
G. Fischer, Stuttgart (1962)

195. KARP, R., J. A. BRASEL und M. WINICK:
Compensatory kidney growth after uninephrectomy in adult and infant rats
Amer. J. Dis. Child. 121, 186 (1971)

196. KATAGIRI, H., Y. SUZUKI und T. TOCHIKURA:
Effect of dihydrostreptomycin, chloramphenicol and oxytetracycline upon the aerobic carbohydrate metabolism by E. coli
J. Antibiotics Series A, XIII 2, 155 (196o)

197. KAVANAU, J. L.:
A model of growth and growth control in mathematical terms
II. Compensatory organ in the adult
Proc. Math. Acad. Sci. US 46, 1658 (196o)

198. KAVANAU, J. L.:
Predictions of the growth model for normal chicken growth
Science 134, 1627 (1961)

199. KAVANAU, J. L.:
A model of growth and growth control in mathematical terms
Comepnsatory growth in the young animals
In: H. M. Frost: Bone Biodynamics
Henry Ford Hospital Symp., 353
Little Brown, Boston, Mass. (1964)

2oo. KESSNER, D. M. und E. D. THOMAS:
Renal proliferation in the unilaterally nephrectomized rat
Nature 19o, 175 (1961)

2o1. KLEIN, P.:
Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957)

2o2. KLINGE, O.:
Vergleichende Untersuchungen zur tubulären Zellvermehrung nach Ischämie und Ektomie der Gegenniere
Beitr. path. Anat. 13o, 352 (1964)

2o3. KOLBERG, A.:
Relations of renal tubular and glomerular function as influenced by 75 percent of nephron population
J. clin. Lab. Med., Suppl. 11, 41 (1959)

2o4. KONISHI, F.:
Renal hyperplasia in young and old rats fed a high protein diet following unilateral nephrectomy
J. Geront. 17, 151 (1962)

2o5. KONISHI, F. und R. W. BRAUER:
Renal hypertrophy and function in irradiated and nephrectomized rats fed a high protein diet
Amer. J. Physiol. 2o2, 88 (1962)

2o6. KONISHI, F., U. J. ROSEN und R. W. BRAUER:
The effect of high protein diets on renal hypertrophy in rats following whole body irradiation
Radiat. Res. 15, 822 (1961)

2o7. KOSHIK, T. F.:
Changes in the phagocytic reaction and reticuloendothelial organs in albono mice in tetracycline administration
Bjull. eksp. Biol. Med. 61, 72 (1966)

2o8. KRANZ, D.:
Die Reaktion der Herzmuskel- und Herzbindegewebszellen unter pathologischen Bedingungen.
Ein Beitrag zur Wundheilung des experimentellen Infarktes und zum physiologischen und Anpassungs-Wachstums.
(Experimentelle autoradiographische Untersuchungen)
Promotion B - Schr., Berlin 1973 (in Vorber.)

2o9. KRANZ, D., G. DITSCHERLEIN und J. KUNZ:
Autoradiographische Untersuchungen zur Wundheilung nach Nierenpunktion der Ratte.
Beitr. path. Anat. 137, 51 (1968)

21o. KROON, A. M.:
Protein synthesis in heart mitochondria
II. A comparison of mitochondria from liver and heart with special reference to the role of oxydative phosphorylation
Biochem. biophys. Acata 91, 145 (1964)

211. KROON, A. M.:
Protein synthesis in mitochondria
Biochem. biophys. Acta 1o8, 275 (1965)

212. KUCAN, Z. und F. LIPMANN:
Differences in chloramphenicol sensitivity of cell-free amino-acid polymerisation system
J. Biol. Chem. 239, 516 (1964)

213. KURLAND, C. G., M. NOMURA und J. D. WATSON:
Physical properties of chloromycetin particles
J. Mol. Biol. 4, 388 (1962)

214. KURNICK, N. B.:
Cytochemical studies on the kidney
I. Role of cell multiplication in normal growth
J. exp. Med. 94, 373 (1951)

215. KURNICK, N. B.:
Cytochemical changes during normal growth and compensatory hypertrophy on the rat kidney
J. Histochem. Cytochem. 3, 29o (1955)

216. KURNICK, N. B.:und P. A. LINDSAY:
Mechanism of compensatory hypertrophy.
Possible role of serum factor
Lab. Invest. 17, 211 (1967)

217. KURNICK, N. B. und P. A. LINDSAY:
Nucleic acids in compensatory renal hypertrophy
Lab. Invest. 18, 7oo (1968)

218. LACASSAGNE, A. und J. LATTES:
Méthode auto-histo-radiographique pour la détection dans les organes du polonium injecté
Comp. Rend. Soc. Biol. 178, 488 (1924)

219. LANG, W. und W. MAURER:
Messung der prozentualen Beteiligung von ^{3}H-Thymidin an der DNS-Synthese von Zellarten der Maus
Acta histochem. (Jena) Suppl. 8, 199 (1968)

22o. LASKIN, A. I.:
Tetracaclines
In: Antibiotics, Vol. I/331 und 732
Et. Gottlieb & Shaw (1967)

221. LASKIN, A. I. und W. M. CHAN:
Inhibition by tetracyclines of polyuridylic acid directed phenylalanine incorporation in E. coli cell-free system
Biochem. biophys. Res. Commun. 14, 137 (1964)

222. LASKIN, A. I., V. MEJ CEN und D. FORNI:
Der Einfluß der Tetracycline auf die zellfreien eiweißsynthetisierenden Systeme sensibler und resistenter Bakterien
IX. Internationaler Mikrobiologischer Kongreß, Vortragsreferate Moskau
Verlag "Medizina", 22 (1966)

223. LAST, J. A., K. IZAKI und j. F. SNELL:
The failure of tetracycline to bind E. coli ribosomes
Biochem. biophys. Acta 1o3, 534 (1965)

224. LEATHEM, J. H.:
The plasma protein concentrations and organ weights of rats on a high protein diet
Endocrinology 37, 157 (1945)

225. LEBLOND, C. P. und L. F. BELANGER:
Detection of radioactive phosphorus by the autographic method in the new born mouse
Anat. Rec. 94, 542 (1946)

226. LEPINE, P., G. BARSKI und J. MAURIN:
Action of chloromycetin and aureomycin on normal tissue cultures
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 73, 252 (195o)

227. LETTERER, E.:
Allgemeine Pathologie, Grundlagen und Probleme
Lehrbuch, 1. Auflage
G. Thieme, Stuttgart (1959)

228. LEVINTHAL, C., A. KEYMAN und A. HIGA:
Messenger RNA turnover and protein synthesis in Bact. subtilis inhibited by actinomycin
Proc. Nat. Acad. Sci. 48, 163 (1962)

229. LEVY, S. E. und A. BLALOCK:
The effects of unilateral nephrectomy on the renal blood flow and oxygen consumption of anaesthetized dogs
Amer. J. Physiol. 122, 6o9 (1938)

23o. LINGENS, F., H. EBERHARDT und O. OLTMANNS:
Mikrobieller Abbau des Chloramphenicols
Biochem. biophys. Acta 13o, 345 (1966)

231. LINGENS, F. und O. OLTMANNS:
Isolierung und Charakterisierung eines chloramphenicolabbauenden Bakteriums
Biochem. biophys. Acta 13o, 336 (1966)

232. LINNANE, A. W. und P. R. STEWART:
The inhibition of chlorophyll formation in Euglena by antibiotics which inhibit bacterial and mitochondrial protein synthesis
Biochem. biophys. Res. Commun. 27, 511 (1967)

233. LITVAK, R. M. und R. BASERGA:
An autoradiographic study of the uptake of ^{3}H-thymidine by kidney cells of mice at different agens
Exp. Cell Res. 33, 54o (1964)

234. LOCHMANN, O., F. VYMOLA und J. LOCHMANNOVA:
Study of the antibody response to tetracyclines in experimental animals
J. Hyg. Epidem. (Praha) 14, 1o2 (197o)

235. LONDON, E. S.:
Etudes sur la valeur physiologique et pathologique de l'émanation du radium
Arch. d'électric. méd. 12, 363 (19o4)

236. LORENZ, H.:
Untersuchungen über die kompensatorische Hypertrophie der Niere
Z. klin. Med. 1o, 545 (1886)

237. LORIAN, V. V.:
Le mecanisme d'action des antibiotiques
Presse med. 1, 1215 (1972)

238. LOTSPEICH, W. D.:
Renal hypertrophy in metabolic acidosis and its relation to ammonia excretion
Amer. J. Physiol. 2o8, 1135 (1965)

239. LOWENSTEIN, L. M. und E. LOZNER:
Demonstration and characterization of humoral renal growth factor
Clin. Res. 14, 383 (1966)

24o. LOWENSTEIN, L. M. und A. STERN:
Serum factor in renal compensatory hyperplasia
Science 142, 1479 (1963)

241. LUBARSCH, D.:
Die hypertrophischen, hyperplastischen, regeneratorischen Vorgänge an der Niere
In: Handb. spez. pathol. Anat., Bd. 6/I, 557
Springer - Berlin (1925)

242. MAGER, J.:
Chloramphenicol and chlortetracycline inhibition of amino-acid incorporation into protein in a cell-free system from Tetrahymena pyriformis
Biochem. biophys. Acta 38, 15o (196o)

243. MALT, R. A.:
Polyribosomes during compensatory hypertrophy of the kidney
J. Surg. Res. 6, 152 (1966)

244. MALT, R. A. und D. A. LEMAITRE:
Accretion and turnover of RNA in the renoprival kidney
Amer. J. Physiol. 214, 1o41 (1968)

245. MALT, R. A. und W. L. MILLER:
Sequential changes in classes of RNA during compensatory growth of the kidney
J. exp. Med. 126, 1 (1967)

246. MANDEL, L.:
Action du propylthiouracile sur l'évolution biochemique de l'hypertrophie rénale compensatrice
C. R. Soc. Biol. (Paris) 54, 2125 (196o)

247. MANDEL, L., M. JACOB und P. MANDEL:
Evolution des acides nucléiques du rein au cours l'hypertrophie rénale compensatrice chez le rat soumis a l'action de la thyroxine
C. R. Soc. Biol. (Paris) 145, 1231 (1951)

248. MANDEL, P., L. MANDEL und M. JACOB:
Evolution des acides nucléiques au cours de l'hypertrophie rénale compensatrice
C. R. Acad. Sci. (Paris) 23o, 786 (195o)

249. MARK, R. E.:
Ergebnisse partieller Nierenexstirpation am Tier
Z. ges. exp. Med. 46, 1 (1925)

25o. MARKWARDT, F.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie
VEB Volk und Gesundheit, Berlin 1972

251. MARTELO, O. J., D. R. MANYAN, V. S. SMITH und A. A. YUNIS:
Chloramphenicol and bone marrow mitochondria
J. Lab. clin. Med. 74, 927 (1969)

252. MASON, R. C. und B. H. EWALD:
Studies on compensatory renal hypertrophy
I. Effect on unilateral ureteral ligation and transection
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 12o, 21o (1965)

253. MAUCHLE, E.:
Beitrag zur Kenntnis der kompensatorischen Hypertrophie der Niere
Med. Diss. Zürich, 1894

254. MAXWELL, I. H.:
Effect of tetracycline on pulse-labeling of polysomes with H^3-uridine in intact cells of Bacillus megaterium
Biochem. biophys. Acta 138, 329 (1967)

255. MAYFIELD, E. D., R. A. LIEBELT UND E. BRESNICK:
Activities of enzymes of deoxyribonucleic acid synthesis after unilateral nephrectomy
Concer Res. 27, 52 (1967)

256. McCREIGHT, Ch. E. und N. M. SULKIN:
Cellular proliferation in the kidney of young and senile rats following unilateral nephrectomy
J. Gerontol. 14, 44o (1959)

257. McCREIGHT, Ch. E. und N. M. SULKIN:
Compensatory renal hyperplasia following experimental surgical delections of the kidney complement
Amer. J. Anat. 11o, 199 (1962)

258. McKAY, L. L. und E. M. McKAY:
Factors which determine renal weight
I. Age
Amer. J. Physiol. 83, 191 (1927)

259. McKAY, E. M. und L. L. McKAY:
Factors which determine renal weight
VII. Protein intake and age
J. Jutrit. 3, 375 (193o)

26o. McKAY, E. M., L. L. McKAY und T. ADDIS:
Influence of age on degree of renal hypertrophy produced by high protein diet
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 24, 335 (1926)

261. McKAY, E. M., L. L. McKAY und T. ADDIS:
The degree of compensatory renal hypertrophy, following unilateral nephrectomy
The influence of age
J. exp. Med. 56, 255 (1932)

262. McKINNEY, A. A., F. STROHLMAN und G. BRECHER:
The kinetics of cell proliferation in cultures of human periphreal blood
Bllod 19, 349 (1962)

263. McQUEEN-WILLIAMS, M. und K. W. THOMPSON:
The effect of ablation of the hypophysis upon the weight of the kidney of the rat
Yale J. Biol. Med. 12, 531 (194o)

264. MEERSON, F. Z.:
Wirkung der inhibitorischen und stimulierenden Agentien für die Nukleinsäuresynthese auf die kompensatorische Hypertrophie und Funktion der solitären Niere
Dokl. Akad. Nauk. SSSR 165, 14o9 (1965)

265. MERTZ, D. P. und M. WEISS:
Kompensatorische Nierenhypertrophie nach Uninephrektomie
Deutsche Med. Wschr. 13, 531 (1971)

266. MICHELAZZI, L., U. M. MARINARI und I. BALDINI:
Mechanism of action of chloramphenicol in the inhibition of antibody production induced by different types of antigenes
Experientia (Basel) 24, 1268 (1968)

267. MILLER, A. J.:
The influence of high protein diet on the kidneys
J. exp. Med. 42, 897 (1925)

268. MILLER, G. H., S. A. KHALIL und A. N. MARTIN:
Structure-activity relationships of tetracyclines
I. Inhibition of cell division and protein and nucleic acid synthesis in E. coli
J. Pharmac. Sci. 6o, 33 (1971)

269. MIYADA, D. S. und N. B. KURNICK:
Further studies on kidney growth:
Compensatory renal growth following unilateral nephrectomy in the rat
Fed. Proc. 19, 325 (196o)

27o. MIYAMURA, S.:
Inactivation of chloramphenicol by chloramphenicol-resistant bacteria
J. pharm. Sci. 53, 6o4 (1964)

271. MOBERG, E.:
Über die sogenannte kompensatorische Nierenhypertrophie, nebst Studien zur Bestimmung der Leistungsfähigkeit der Niere

272. MOORE, R. A.:
The number of glomeruli in the kidney of the adult white rat unilaterally nephrectomized in sarly life
J. exp. Med. 5o, 7o9 (1929)

273. MOUSTGAARD, J.:
Om Proteinstoffernes Indflydelse paa Myrefunktionen hos Hund (Kobenhavn 1948)

274. MÜLLER, D.:
Autoradiographische Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel der Niere nach Nephrektomie bei der Ratte
Verh. dtsch. Ges. Path. 47, 352 (1963)

275. MÜLLER, D. und W. MAURER:
Autoradiographische Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel der Niere bei der Ratte nach Nephrektomie
Beitr. path. Anat. 131, 121 (1965)

276. MULL, N. M.:
The tetracyclines
Amer. J. Dis. Child. 112, 483 (1966)

277. NATHANS, D. und F. LIPMANN:
Amino acid transfer from amino-acyl-ribonucleic acids to protein on ribosomes of E. coli
Proc. Nat. Acad. Sci. 47, 497 (1961)

278. NEIDHARDT, F. C. und F. GROS:
Metabolic instability of ribonucleic acid synthesized by E. coli in presence of chloromycetin
Biochem. biophys. Acta 25, 513 (1957)

279. NIKIFOROVA, A. A., M. N. JEGEROVA und J. M. MATVEEVA:
Der Einfluß einiger Antibiotica auf die erste Stufe der Eiweiß-Biosynthese im zellfreien System
Antibiotiki 11, 936 (1966)

28o. NIKLAS, A. und W. MAURER:
Autoradiographie
In: Hoppe-Seyler/Thierfelder: Hdb. physiol.- und pathol.-chem. Analyse, Bd. II, S. 734
Springer, Berlin (1 955)

281. NIRENBERG, M. W. und J. H. MATTHEI:
The dependence of cell-free synthesis in E. coli upon naturally occuring or synthetic polyribonucleotides
Proc. Nat. Acad. Sci. 47, 1588 (1961)

282. NOLTENIUS, H., H. ACHENBACH, W. OEHLERT und H. SCHELLHAS:
Experimentelle Nierenvergrößerung nach unilateraler Nephrektomie bei Ratten.
Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin
Beitr. path. Anat. 132, 22o (1965)

283. NOLTENIUS, H., H. KEMPERMANN und W. OEHLERT:
Histoautoradiographische Untersuchungen mit H-3-Thymidin zur experimentellen Nierenvergrößerung nach unilateraler Nephrektomie bei Ratten
Naturwissenschaften 51, 63 (1964)

284. NOMURA, M. und J. D. WATSON:
Ribonucleoprotein particles within chloromycetin-inhibited E. coli
j. Mol. Biol. 1, 2o4 (1959)

285. NOTHNAGEL, H.:
Über Anpassungen und Ausgleichungen bei pathologischen Zuständen
Z. klin. Med. 11, 217 (1886)

286. NOWINSKI, W. W. und R. J. GOSS:
Compensatory renal hypertrophia
Academic Press, New York 1969

287. OEHLERT, W.:
Durchführung und Anwendungsmöglichkeiten der autoradiographischen Methode in der Pathologie
Schweizer. Med. Wschr. Nr. 29 Bd. 94 (1964)

288. OEHLERT, W.:
Orthologie und Pathologie des Schwefelstoffwechsels der Zelle im Autoradiogramm
In: Hdb. allgem. Path., Bd. II, Teil 5:
Stoffwechsel und Feinstruktur der Zelle. S. 671
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968

289. OGAWA, K. und W. W. NOWINSKI:
Mitosis stimulation factor in serum unilaterally nephrectomized rats
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 99, 35o (1958)

29o. OGAWA, K. und G. J. SINCLAIR:
Study of mitosis in the compensatory hypertrophic kidney following unilateral nephrectomy in the rat
Tex. Rep. Biol. Med. 16, 215 (1958)

291. OKAMOTO, K. und M. MIZUNO:
Inhibition by chloramphenicol of protein synthesis in the cell-free system of a chloramphenicol-resistant strain of E. coli
Nature 195, 1o22 (1962)

292. OLBRICH, O., E. WOODFORD-WILLIAMS, R. E. IRVINE und D. WEBSTER:
Renal function in prostatism
Lancet 1957/I, 1322

293. OLIVER, J.:
The regulation of renal activity
X. The morphologic study
Arch. intern. Med. 34, 258 (1924)

294. OLIVER, J.:
New direction in renal morphology:
a method, its result and its future
Harvey Lect. 4o, 1o2 (1944/45)

295. OLIVER, J., M. McDOWELL und A. TRACY:
The pathogenesis of acute renal failure associated with traumatic and toxic injury, renal ischemia, nephrotoxic damage and the ischemuric episode
J. clin. Invest. 3o, 13o7 (1951)

296. OSBORNE, T., L. B. MENDEL, E. A. PARK und M. C. WINTERNITZ:
Physiological effects of diets unusually rich in protein or in organic salts
J. biol. Chem. 71, 317 (1927)

297. OSGOOD, E. E.:
A unifyning concept of the etiology of the leukemias, lymphomas and cancer
J. Nat. Cancer Instit. 18, 155 (1957)

298. LE PAGE, G. A.:
Effects of chloramphenicol on incorporation of glycine-2-C^{14} into mammalian tumor cell protein and purines
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 83 724 (1953)

299. PALAGE, G. E.:
A small particulate compound of the cytoplasma
J. biophys. biochem. Cytol. 1, 59 (1955)

3oo. PALLADINI, P., M. FONTANILI, G. T. VIRGILD und G. P. DERIU:
Contributo allo studio morphologico dell angiotettonica renale nell' ipertrofia di compenso
Arch. ital. Urol. 37, 39o (1964)

3o1. PARDEE, A. B., K. PAIGEN und L. S. PRESTIDGE:
A study of ribonucleic acid of normal and chloromycetin-inhibited bacteria by zone electrophoresis
Biochem. biophys. Acta 23, 162 (1957)

3o2. PAULINI, K., G. BENEKE und R. KULKA:
Die Altersabhängigkeit der sogenannten Nierenhypertrophie nach einseitiger Nephrektomie
Virchows Arch. Abt. B Zellpath. 5, 79 (197o)

3o3. PELC, S. R.:
Autoradiograph technique
Nature (Lond.), 16o, 749 (1947)

3o4. PERL, L.:
Anatomische Studien über compensatorische Nierenhypertrophie
Virchows Arch. 56, 3o5 (1872)

3o5. PETERS, E.:
Über die Veränderungen in den Maßen der Nierenkanälchen bei der kompensatorischen Hypertrophie
Z. Zellforschung 8, 63 (1929)

3o6. PETERS, R.:
Die Mitosehäufigkeit in der Rattenleber in Abhängigkeit von der Tageszeit, dem Gewicht der Tiere und der Ernährung
Z. Naturforsch. 176, 164 (1962)

3o7. PHILLIPS, Th. L. und G. F. LEONG:
Kidney cell proliferation after unilateral nephrectomy as related to age
Cancer Res. 27, 286 (1967)

3o8. PILGRIM, Ch., W. ERB und W. MAURER:
Diurnal fluctuations in the numbers of DNA synthesizing nuclei in various mouse tissues
Nature (Lond.), 199, 863 (1963)

3o9. PILGRIM, Ch., K.-J. LENNARTZ, K. WEGENER, S. HOLLWEG und W. MAURER:
Autoradiographische Untersuchungen über tageszeitliche Schwankungen des H-3-Index und des Mitose-Index bei Zellarten der ausgewachsenen Maus, des Rattenfetus sowie bei Ascites-Tumorzellen.
Z. Zellforsch. 68, 138 (1965)

31o. POGO, B. G. T. und A. O. POGO:
Inhibition by chloramphenicol of chlorophyll and protein synthesis and growth in Euglena gracilis
J. Protozool. 12, 96 (1965)

311. POMERAT, C. M. und LEAK:
Short term cultures for drugs assays:
general considerations
Ann. N. Y. Acad. Sci. 58, 111o (1954)

312. POTTER, V. R.:
In: Nucleic acid outlines. Vol. I
Burgesa Publ. Comp. 196o

313. POUPA, O. und J. PARIZEK:
Experimentelle Studie über trophische Einflüsse auf die Nierentubuli
Lebensbedingungen und Gesundheit 1, 97 (1957)

314. RAYER, S.:
Maladies des reins
Paris 1841

315. REICH, E., R. M. FRANKLIN, A. J. SHATKIN und E. L. TATUM:
Effect of actinomycin D on cellular acid synthesis and virus production
Science 134, 556 (1961)

316. REITER, R. J.:
Cellular proliferation and deoxyribonucleic acid synthesis in compensating kidneys of mice and the effect of food and water restriction
Lab. Invest. 14, 1636 (1965)

317. REITER, R. J. und C. E. McCREIGHT:
Influence of the adrenal glands on DNA synthesis in normal and compensating kidneys
J. exp. Zool. 16o, 117 (1965)

318. REITER, R. J. und C. E. McCHREIGHT:
A study of induced renal hyperplasia using autoradiography
J. Urol. (Baltimore) 93, 27 (1965)

319. REITER, R. J., C. E. McCREIGHT und P. E. HAPE:
Renotrophic effect of unilateral nephrectomy in the hamster
Anat. Rec. 148, 397 (1964)

32o. REITER, R. J., C. E. McCREIGHT und N. M. SULKIN:
Age differences in cellular proliferation in rat kidney
J. Geront. 19, 485 (1964)

321. RENDI, R.:
The effect of chloramphenicol on the incorporation of labeled amino acids into protein by isolated subcellular fractions from rat liver
Exp. Cell Res. 18, 187 (1959)

322. RENDI, R. und S. OCHOA:
Enzyme specificity in activation and transfer of amino acids to ribonucleoprotein particles
Science 133, 1367 (1961)

323. RENDI, R. und S. OCHOA:
Effect of chloramphenicol on protein synthesis preparations of E. coli
J. biol. Chem. 237, 3711 (1962)

324. RENOUX, G., M. RENOUX und M. PLOUMET:
Effects de l'oxytetracycline sur la formation d'anticorps et sur l'hypersensibilite retardee
Ann. Inst. Pasteur 12, 2o5 (1972)

325. RHODIUS, J.:
Mantissa anatomica ad Thoman Bartholinium
Hafniae P. Haubold, 1661

326. RIBBERT, H.:
Über kompensatorische Hypertrophie der Niere
Arch. Path. Anat. 88, 11 (1882)

327. ROCKSTROH, H.:
Das Lebensschicksal der Einnierigen
VEB Volk und Gesundheit, Berlin 1967

328. ROLLASON, H.D.:
Compensatory hypertrophy of the kidney of the young rat with special emphasis on the role of cellular hyperplasia
Anat. Rec. 1o4, 263 (1949)

329. Roodyn, D. B., D. J. REIS und T. S. WORK:
Protein synthesis in mitochondria-requirements for the incorporation of radioactive amino acids into mitochondrial protein
Biochem. J. 8o, 9 (1961)

33o. ROONHUYSEN, 1672 zit. n. NOWINSKI, 1969

331. ROSE, H. R., J. A. HABER und P. CALABRESI:
Immunosuppressive effects of selected metabolic inhibitors in vivo and in vitro
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 128, 1121 (1968)

332. ROSEN, U. J. und L. J. COLE:
Radiosensitivity of mouse kidney under young compensatory hypertrophy
Nature 187, 612 (196o)

333. ROSENSTEIN, S.:
Über komplementäre Hypertrophie der Niere
Virchows Arch. 53 141 (1871)

334. ROSENHAL, S., TEICHMANN und W. E. WINKELMANN:
Das Verhalten von Atmungsenzymen in hypertrophischem Nierengewebe
Acta biol. med. germ. 8, 53o (1962)

335. ROSS, J. und J. K. GOLDMAN:
Compensatory renal hypertrophy in hypophysectomized rat
Endocrinol. 87, 62o (197o)

336. ROYCE, P. C.:
Inhibition of renal growth following unilateral nephrectomy in the rats
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 113, 1o46 (1963)

337. RUBIN, D., A. S. WEISBERGER und D. CLARK:
Early detection of drugs induced erythropoietic depression
J. Lab. clin. Med. 56, 453 (196o)

338. RUBINI, I. R., E. P. CRONKITE, V. P. BOND und T. M. FLIEDNER:
The metabolism and fate of tritiated thymidine in man
J. clin. Invest. 39, 9o9 (196o)

339. RUSSO, J. und J. M. ECHAVE LIANOS:
Twenty-four-hour rhythm in the mitotic activity and in The water and dry matter content of regenerating liver
Z. Zellforsch. 61, 824 (1964)

34o. RUTISHAUSER, E. und C. ROUILLER:
Adenomatose pluriglandulaire en cas d'œsteopathie rénale
J. Urol. Néphrol. 57, 3o4 (1951)

341. SACERDOTTI, C.:
Über die kompensatorische Hypertrophie der Niere
Virchows Arch. path. Anat. 146, 267 (1896)

342. SAETREN, H.:
A principle of auto-regulation of growth. Production of organ specific mitose-inhibitors in kidney and liver
Exp. Cell. Res. 11, 229 (1956)

343. SAPHIR, O.:
The state of the glomerula in experimental hypetrophy of the kidneys of rabbits
Amer. J. Path. 3, 329 (1927)

344. SAZYKIN, Ju. O.:
Antibiotica als Inhibitoren biochemischer Prozesse
Akademie-Verlag, Berlin 1972

345. SAZYKIN, Ju. O. und G. N. BORISOVA:
Die Wirkung spezifischer Antibiotica auf die Eiweiß- und Nucleinsäure-Synthese in Staphylococcus aureus-Zellen
Antibiotiki 7, 975 (1962)

346. SAZYKIN, Ju. O. und G. N. BORISOVA:
Die Wirkung spezifischer Inhibitoren auf die RNS-Synthese in der Bakterienzelle unter Isolierung von der Eiweißsynthese mittels bakteriostatischer Antibiotica
Antibiotiki 8, 3o4 (1963)

347. SCHÄFER, E. A.:
The endocrin glands
London, Longmans Green 1916

348. SCHELER, W.:
Grundlagen der allgemeinen Pharmakologie
VEB G. Fischer, Jena 1969

349. SCHEVING, L. E. und J. E. PAULY:
Circadian phase relationship of thymidine-H-3 uptake labeled nuclei, grain counts, and cell division rate in rat corneal epithelium
J. Cell Biol. 32, 677 (1967)

35o. SCHINDLER, R.:
Die Regeneration der Niere
In: Hdb. allg. Pathologie, Bd. VI/2, S. 89
Springer-Verlag 1969

351. SCHMIEDT, E.:
Zellkerngröße und sogenannte kompensatorische Hypertrophie der Mäuseniere
Z. mikroanat. Forsch. 57, 249 (1951)

352. SCHÖENBERG, M. D., R. D. MOORE und A. S. WEISBERGER:
Differentiation and functional expression of potential antibody-producing cells in the presence of chloramphenicol
J. Cell Biol. 32, 4o1 (1967)

353. SCHULTZE, B.:
Die Orthologie und Pathologie des Nucleinsäure- und Eiweißstoffwechsels der Zelle im Autoradiogramm
In: Hdb. allgem. Path., Bd. II, Teil 5: Stoffwechsel und Feinstruktur der Zelle, S. 466
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968

354. SCHULTZE, B. und W. OEHLERT:
Autoradiographic investigation of incorporation of H^3-Thymidine into cells of rat and mouse
Science 131, 737 (196o)

355. SCHWEET, R.,J. BISHOP und A. MORRIS:
Protein synthesis with particular reference to himoglobin synthesis a review
Lab. Invest. 1o, 992 (1961)

356. SEIPELT, H. und LE NAM TRA:
Eine Methode zur Erzielung eines Depot-Effektes von Pharmaka im Tierversuch durch eine Dialyse-membrankapsel
Zbl. Pharm. 111, 1o11 (1972)

357. SEIPELT, H. und LE NAM TRA:
Über die kompensatorische Nierenhypertrophie und ihre Beeinflußbarkeit
Klinische Untersuchungen einnieriger Patienten im Kindesalter und tierexperimentelle Studien zu den Beziehungen zwischen Pyelonephritis und Hypertrophie der solitären Niere sowie deren Verhalten unter Einwirkung von Chloramphenicol und Oxytetracyclin
Habil-Schrift, Berlin 1973

358. SELYE, H. und C. HOLLETT:
Studies concerning the renotropic action of pituitary extracts
J. Urol. (Baltimore) 53, 498 (1945)

359. SELYE, H., H. STONE, K. NIELSEN und C. P. LEBLOND:
Studies concerning the effects of various hormones upon renal structure
Canad. med. Ass. J. 52, 571 (1945)

360. SEMENOVA, N. F.:
Die Rolle der funktionellen Belastung während des Prozesses der zellulären Aktivierung in der Regeneration der Niere bei der Maus
Bjull. eksp. Biol. Med. 57, 1o8 (1964)

361. SHILS, M. E.:
Some metabolic aspects of tetracyclines
Clin. pharmacol. Ther. 3, 321 (1962)

362. SILK, M. R., G. E. HOMSY und T. MERTZ:
Compensatory renal hyperplasia
J. Urol. 98, 36 (1967)

363. SIMON, G.:
Chirurgie der Niere, I. Teil
Erlangen, 1871

364. SIMPSON, D. P.:
Hyperplasia after unilateral nephrectomy and role of excretory load in its production
Amer. J. Physiol. 2o1, 517 (1961)

365. SIMPSON, D. P.:
P^{32} uptake in DNA nucleotides after partial hepatectomy and after unilateral nephrectomy
Amer. J. Physiol. 2o1, 523 (1961)

366. SINGER, M. F. und P. LEDER:
Messenger RNA - An evaluation
Ann. Rev. Biochem. 35, 195 (1966)

367. SIRIGU, F., P. S. CAPECCIONI, A. M. MASIA und C. USULA:
Relievi ultrastructure li salle modificazioni iniziali in dotti nel rene residuo dalla nephrectomia
Rass. med. sarda 73, 575 (197o)

368. SMITH, A. H. und T. S. MOISE:
Diet and tissue growth.
IV. The rate of compensatory renal enlargement in the white rat
J. exp. Med. 45, 263 (1927)

369. SMITH, G. N. und C. S. WORREL:
The decomposition of chloromycetin (chloramphenicol) by microorganisms
Arch. Biochem. 28, 232 (1959)

37o. SMITH, H. W.:
The kidney
Structure and Function in Health and Disease
New York, 1951, S. 461

371. STAEMMLER, M.:
Physiologische und pathologische Reaktionen
Langenbecks Archiv klin. Chir. 153, 55o (1928)

372. STAROSCIK, R. N., W. H. JENKINS und M. L. MENDELSOHN:
Availability of tritiated thymidine after intravenous administration
Nature (Lond.) 2o2, 456 (1964)

373. STÖCKER, E.:
Der Proliferationsmodus in Niere und Leber
Verh. dtsch. Ges. Path. 5o, 53 (1966)

374. STÖCKER, E. und H.-W. ALTMANN:
Die DNS-Synthese in Leberparenchymzellen und Gallengangsepithelien von normalen und Thioacetamid behandelten Ratten
Naturwissenschaften 51, 15 (1964)

375. STÖCKER, E. und D. BUTTER:
Die DNS-Synthese in Leber und Niere junger Ratten. Autoradiographische Untersuchungen mit ^{3}H-Thymidin.
Experientia 24, 7o4 (1968)

376. STÖCKER, E. und W.-D. HEINE:
Zum initialen Mitosegipfel in Tubulusepithelien nach Ischämie der kontralateralen Niere
Naturwissenschaften 52, 212 (1965)

377. STÖCKER, E., E. NEUMANN-REDLIN und W.-D. HEINE:
Zur kompensatorischen Nierenregeneration. Autoradiographische Untersuchungen nach ^{3}H-Thymidin-Dauerinfusion.
Experientia 24, 463 (1968)

378. STÖCKER, E., E. TEUBNER und G. ROSENBUSCH:
Die DNS-Synthese als Funktion des Alters in Leber und Niere der Ratte
Verh. dtsch. Ges. Path. 48, 295 (1964)

379. STODDARD, C. L.:
Zit. nach Tinker, M. B.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 12, 247 (1901)

380. STOLPE, O.:
Beiträge zur Nierenpathologie
Verh. patholog. Ges. 15. Tag., 222 (1912)

381. STÖHR, P., W. v. MÖLLENDORFF und K. GOEPTTLER:
Lehrbuch der Histologie
VEB G. Fischer, Jena 1969

382. STOWACRE, J. L., H. E. HOPPS, H. G. DU BUY und J. E. SMADEL:
Effect of antibiotics on intracellular Salmonella typhosa
J. immunol. 87, 153 (1961)

383. SUAREZ, G. und D. NATHANS:
Inhibition of aminoacyl-s-RNA binding to ribosomes by tetracycline
Biochem. biophys. Res. Commun. 18, 750 (1965)

384. SUHRLAND, L. G. und A. S. WEISBERGER:
Chloramphenicol toxioity in liver and renal disease
Arch. intern. Med. 112, 747 (1963)

385. SULKIN, N. M.:
Cytologic studies of the remaining kidney following unilateral nephrectomy in the rat
Anat. Rec. 105, 95 (1949)

386. SUMM, H. D. und O. CHRIST:
Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus der Tetrazykline am Modell der zellfreien Proteinbiosynthese
Arzneimittel-Forsch. 17, 1186 (1967)

387. SUZUKA, I. KAJI und A. KAJI:
Binding of specific s-RNA to 30-S-ribosomal subunits
Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 55, 1483 (1966)

388. SVEHAG, S. E.:
Antibody formation in vitro by separated spleen cells: inhibition by actinomycin or chloramphenicol
Science 146, 659 (1964)

389. SWANN, M. M.:
The control of cell division: a reviewe
I. General mechanism
Cancer Res. 17, 727 (1957)

39o. SWANN, M. M.:
The control of cell division: a reviewe
II. Special mechanism
Cancer Res. 18, 1118 (1958)

391. SYPHERT, D. S., H. STRAUSS und H. P. TEFFERS:
The preferential inhibition by chloramphenicol of induced enzyme synthesis
Biochem. biophys. Res. Commun. 7, 477 (1962)

392. TALAL, N. und E. D. EXUM:
Two classes of spleen ribosomes with different sensitivities to chloramphenicol
Proc. Nat. Acad. Sci. 55, 1288 (1966)

393. TAYLOR, J. H.:
Autoradiography at the cellular level
In: Oster, G. und A. W. pollister: Physical techniques in biological research, Vol. III. p. 546
Academic Press Inc., New York 1956

394. TAYLOR, D. M., G. THRELFALL und A. T. BUCK:
Stimulation of renal growth in the rat by folic acid
Nature (Lond.) 212, 472 (1966)

395. TEIR, H.:
Experimental alterations of cell size and mitotic activity in the outer orbital gland of the white rat
I. Patho-physiological investigations
Soc. Sci. Fennica, Commentationes
Biol. 13, 1 (1951)

396. TELESINA, G. N. und M. A. NOVIKOVA:
Hemmung der Proteinsynthese durch Chloramphenicol und seine Analoge in verschiedenen Systemen
Antibiotiki 14, 3 (1969)

397. THRELFALL, G., A. B. CAIRNIE, D. M. TAYLOR und A. T. BUCK:
Renal "compensatory" hypertrophy in the rat
Biochem. J. 9o, 6 (1964)

398. THRELFALL, G., D. M. TAYLOR und A. T. BUCK:
The effect of folic acid on growth and deoxyribonucleic acid synthesis in the rat kidney
Lab. Invest. 15, 1477 (1966)

399. THRELFALL, G., D. M. TAYLOR und A. T. BUCK:
Studies of the changes in growth and DNA synthesis in the rat kidney during experimentally induced renal hypertrophy
Amer. J. Path. 5o, 1 (1967)

4oo. THRELFALL, G., D. M. TAYLOR, P. MANDEL und M. RAMUZ:
Metabolism of nuclear RNA in the rat kidney after injection of folic acid
Nature (Lond.) 215, 755 (1967)

4o1. TOMASHEFSKY, P. und M. TANNENBAUM:
Macromolecular metabolism in renal compensatory hypertrophy
I. Protein synthesis
Lab. Invest. 21, 358 (1969)

4o2. TOMASHEFSKY, P. und M. TANNENBAUM:
Macromolecular metabolism in renal compensatory hypertrophy
II. Protein turnover
Lab. Invest. 23, 19o (197o)

4o3. TRAUT, R. R. und R. F. MONRO:
The puromycin reaction and its relation to protein synthesis
J. Mol. Biol. 1o, 63 (1964)

4o4. TRUSS, F.:
Alte und neue Erkenntnisse zum Problem der kompensatorischen Nierenhypertrophie
Med. Welt 5o, 3o59 (1967)

4o5. UMBREIT, W. W.:
Mechanisms of antibacterial action
Pharmacol. Rev. 5, 275 (1953)

4o6. VAS, M. R., B. BAIN und L. LOWENSTEIN:
The effect of chloramphenicol in human bone marrow cultures
Blood 2o, 424 (1962)

4o7. VAZQUEZ, D.:
Antibiotics which affect protein synthesis.
The uptake of C^{14}-chloramphenicol by bacteria
Biochem. biophys. Res. Commun. 12, 4o9 (1963)

4o8. VAZQUEZ, D.:
The binding of chloramphenicol by ribosomes from bacillus megaterium
Biochem. biophys. Res. Commun. 15, 464 (1964)

4o9. VAZQUEZ, D.:
Uptake and binding of chloramphenicol by sensitive and resistant organisms
Nature 2o3, 257 (1964)

41o. VENDRELY, R.:
The deoxyribonucleic acid content of the nucleus
In: The nucleic acid
Chargaff und Davidson, N. Y. Acad., Vol. II. 1955

411. VERZAR, F. und F. HÜGIN:
Einfluß des Alters auf die Entwicklung der Arbeitshypertrophie von Organen.
Kompensatorische Hypertrophie der Niere und Nebenniere.
Acta anat. (Basel) 3o, 918 (1957)

412. VESALIUS, A.:
"De humani corporis fabrica"
2nd ed. Joanum Oporinum Basel 1555

413. VIMTRUP, B.:
On the number, shape, structure and surface area of the glomeruli in the kidneys of man and mammals
Amer. J. Anat. 41, 123 (1928)

414. VLAHOVIC, S. und RADOSEVIC STASIC:
The serum factor in the mechanism of compensatory renal growth
Yugoslav. Physiol. Acta 7, 385 (1971)

415. VOLHARD, F.:
Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen
Mohr und Stachelin
In: Handb. inn. Med. Bd. 6, 1 (1931)

416. DE VRIES, H. und A. M. KROON:
On the effect of chloramphenicol and oxytetracycline on the biogenesis of mammalian mitochondria
Biochem. biophys. Acta 2o4, 531 (197o)

417. VROONHOVEN, T. T. V., L. SOLER-MONTESINOS und R. A. MALT:
Humoral regulation of renal mass
Surgery 72, 3oo (1972)

418. WEBER, M. J. und J. A. DE MOSS:
The inhibition by chloramphenicol of nascent protein formation in E. coli.
Proc. Nat. Acad. Sci. 55, 1224 (1966)

419. WEISBERGER, A. S., S. ARMENTROUT und S. WOLFE:
Protein synthesis by reticulocyte ribosomes.
I. Inhibition of polyuridylic acid-induced ribosomal protein synthesis by chloramphenicol
Proc. Nat. Acad. Sci. 5o, 86 (1963)

42o. WEISBERGER, A. A., S. ARMENTROUT und S. WOLFE:
Effect of chloramphenicol on protein synthesis
Fed. Proc. 23, 976 (1964)

421. WEISBERGER, A. S. und L. G. SUHRLAND:
zit. bei Weisberger, Wolfe und Armentrout (1964)

422. WEISBERGER, A. S., St. WESSLER und L. V. AVIOLI:
Mechanisms of action of chloramphenicol
J. Amer. med. Ass. 2o9, 97 (1969)

423. WEISBERGER, A. S., S. WOLFE und S. ARMENTROUT:
Inhibition of protein synthesis in mammalian cell-free systems by chloramphenicol
J. exp. Med. 12o, 161 (1964)

424. WEISS, P.:
Self regulation of organ growth by its own products
Science 115, 287 (1952)

425. WEISS, P.:
Specificity in growth control.
In: "Biological Specificity and Growth"
5th Symp. Soc. Study Develop. and Growth (ed. E. G. BUTLER) 196
Princeton Univ. Press, Princeton, N. J. (1955)

426. WEISS, P.:
Perspectives in the field of morphogenesis
Quart. Rev. Biol. 25, 177 (1956)

427. WEISS, P. und J. L. KAVANAU:
A model of growth and growth control in mathematical terms
J. gen. Physiol. 41, 1 (1957)

428. WENDT, G. G.:
Untersuchungen über den Ablauf der kompensatorischen Nierenhypertrophie
Gegenbaurs morph. Jhb. 92, 171 (1952)

429. WHITE, H. L.:
The excretion of sodium in relation to glomerular filtration.
In: BRADLEY, S. E., Renal function, S. 127
Transaction of the second Conference, October 195o

43o. WHITE, H. L., D. HEINBECKER und D. ROLF:
Effects of hypophysectomy on some renal functions
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 46, 44 (1941)

431. WHITE, H. L., D. HEINBECKER und D. ROLF:
Further observations on the depression of renal function following hypophysectomy
Amer. J. Physiol. 156, 67 (1949)

432. WHITE, H. L., D. HEINBECKER und D. ROLF:
Enhancing effects of growth hormone on renal function
Amer. J. Physiol. 157, 47 (1949)

433. WILLIAMS, G. E.:
Some aspects of compensatory hyperplasia of the kidney
Brit. J. exp. Path. 42, 386 (1961)

434. WILLIAMS, G. E.:
Studies on the control of compensatory hyperplasia of the kidney in the rat
Lab. Invest. 11, 1295 (1962)

435. WILSON, H. E. C.:
An investigation of the cause of renal hypertrophy in rats on a high protein diet
Biochem. J. 27, 1348 (1933)

436. WINTERNITZ, M. C. und L. L. WATERS:
The effect of hypophysectomy on compensatory renal hypertrophy in dogs
Yale J. Biol. Med. 12, 7o5 (194o)

437. WONG, D. T. O., S. BARBAN und S. J. AJL:
Inhibition of respiration by aureomycin and terramycin
Antibiot. and Chemother. 3, 6o7 (1953)

438. YUNIS, A. A. und G. R. BLOOMBERG:
Chloramphenicol toxicity:
Clinical features and pathogenesis
Progr. Hemat. 4, 138 (1964)

439. ZAHACZEWSKI, J. und T. JUSZKIEWICZ:
Maintenance of antibacterial activity of chloramphenicol palmitate following parenteral administration to mice
Bull. Vet. Instit. Pulawy 9, 97 (1965)

44o. ZAMBECCARIUS, 167o: zit. n. NOWINSKI 1969

441. ZECKWER, I. T.:
Compensatory growth of the kidney after unilateral nephrectomy in thyreoidectomized rats
Amer. J. Physiol. 145, 681 (1946)

442. ZUMOFF, B. und M. R. PACHTER:
Studies of rat kidney and liver growth using total nuclear counts
Amer. J. Anat. 114, 479 (1964)

THESEN ZUR DISSERTATION

Autoradiographische Untersuchungen zur kompensatorischen Nierenhypertrophie

Der Einfluß von Chloramphenicol und Oxytetracyclin auf die hypertrophierende Mäuseniere nach einseitiger Nephrektomie

vorgelegt von

Dipl. med. Claus Schmeltzer

1. Der Verlust einer Niere bedeutet in der Regel eine Funktionseinbuße. In der Folgezeit versucht der Organismus, diesen Funktionsverlust auszugleichen. Bei fehlender Seitenspezifität kann dieses durch einen Funktionszuwachs der anderen Seite geschehen.
   Eine weitgehende Kompensation dieses Verlustes an Parenchym (bzw. an dessen Aktionsfähigkeit) ist bei der Niere durch Hypertrophie möglich.

2. Vor allem durch den Einsatz von radioaktiv markiertem Thymidin konnte bewiesen werden, daß der Hypertrophieprozeß sowohl durch Zellvergrößerung als auch durch Zellteilung erfolgt. Letztere soll etwa ein Viertel der Nierenvergrößerung ausmachen.

3. Es ist mit folgenden Größenzunahmen unter Hypertrophiebedingungen zu rechnen:

   Glomerula mit juxtaglomerulärem Apparat: Tubulusapparat: Sammelrohren = 1o : 4o : 3.

   Die komepnsatorische Zellhyperplasie erreicht am zweiten Tag nach der Nephrektomie einen Gipfel.

4. Ein Eingreifen der beiden Antibiotica Chloramphenicol und Oxytetracyclin in die Hypertrophievorgänge der solitären Niere ist möglich durch
   - Hemmung der mitotischen Zellteilung in der Niere
   - Blockade der Zellhypertrophievorgänge durch Proteinsynthesehemmung, da sie im wesentlichen eine Vermehrung der Eiweißsubstanzen der hypertrophierenden Organbausteine bedeuten.

5. In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Zellteilungsquote vom Nierenparenchym nach der Einwirkung von Chloramphenicol und Oxytetracyclin in der hypertrophierenden Mäuseniere nach unilateraler Nephrektomie.

Mit Hilfe der Autoradiographie beobachteten wir die DNS-Syntheseleistung als Vorbereitung mitotischer Kernteilungen und wollten eine Aussage über den Umfang der Zellteilungshemmung sowie ihre zeitliche Beziehung zum Beginn der Hypertrophie machen.

6. Mit 2o g schweren, weißen, männlichen Kolonienzuchtmäusen wurden zwei Versuchsreihen gebildet:
   - Versuchsreihe mit Implantation einer selbst hergestellten Chloramphenicol-Kunststoffkapsel
   - Versuchsreihe mit Otesolut-Depot.

   Als Untersuchungstermine wurden 1, 2, ... 7 und 9 Tage nach der Nephrektomie für die Versuchstiere mit Chloramphenicol sowie 1, 2, ... 7, 9, 11, 14, 17 und 21 Tage nach der Nephrektomie für die Versuchstiere mit Otesolut gewählt. Die Tiere wurden zeitlich gestaffelt operiert, so daß für alle Tiere der Tötungstag zusammenfiel.

   Als Kontrolltiere dienten Mäuse mit i.m. applizierter physiologischer Kochsalzlösung bzw. mit einer implantierten leeren Kunststoffkapsel sowie völlig unbehandelte Tiere. Ebenfalls als Vergleichstiere dienten nicht nephrektomierte (scheinoperierte) Tiere mit und ohne Antibioticumbehandlung.

   6o Minuten vor der Tötung (Wirbelluxation) erhielten alle Tiere ^{3}H-Thymidin intraperitoneal appliziert. Nach Entnahme der Niere erfolgte die Herstellung von histologischen Schnitten und ihre Verarbeitung zu Autoradiogrammen.

7. Chloramphenicol- und OTC-Gaben führten in der nicht hypertrophierenden Niere zu keiner Beeinflussung der ^{3}H-Thymidin-Indices.

   Die Mittelwerte $\bar{x}$ lagen für die Tubulus- und Bindegewebszellen in Nierenrinde und -mark bei etwa o,4 %, für die Mesangiumzellen der Glomerula bei o,3 %.

8. Unter Antibioticumwirkung resultierte bei hypertrophierender Niere eine Verschiebung der Synthesegipfel vom zweiten postoperativen Tag (Tiere ohne Antibioticum) auf den vierten postoperativen Tag (Nierenrinde) bzw. sogar auf den 5. - 7. postoperativen Tag (Nierenmark).

9. Bei den Tubuluszellen deutete sich eine Verringerung der Mitosemaxima nach Antibioticagabe an.

1o. Der Quotient aus markierten Zellen und Mitosen lag sowohl bei den nur nephrektomierten Tieren als auch unter Antibioticumgabe zwischen 8,o und 13,5; atypische Mitosen wurden nicht beobachtet.

11. Wir nehmen an, daß sich auch in anderen (vor allem schnell hypertrophierenden) Geweben bei Einwirkung hoher Dosen Chloramphenicol oder Oxytetracyclin das kompensatorische Wachstum, wenn auch zeitlich verzögert, durchsetzt.